

**SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DAS VORKOMMEN VON
ROTA-VIRUSINFEKTIONEN BEIM RIND
IN BAYERN**

Reinhard Brunner

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. A. Mayr
Angefertigt unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. G. Witzmann

SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VORKOMMEN
VON ROTA-VIRUSINFEKTIONEN BEIM RIND IN BAYERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Reinhard Brunner
aus
Olching
München 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Wizigmann
Korreferent: Prof. Dr. G. Dirksen

Tag der Promotion: 28. Juli 1978



Meinen Eltern
in
Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 <u>EINLEITUNG</u>	1
2 <u>SCHRIFTTUM</u>	2
2.1 <u>Begriffsbestimmung</u>	2
2.2 <u>Charakterisierung der Rota-Viren</u>	4
2.2.1 Struktur, chemisch-physikalische Eigenschaften und Morphogenese	4
2.2.2 Biologische Eigenschaften	8
2.2.2.1 Zellkulturspektrum	8
2.2.2.2 Virusvermehrung in der Zellkultur	9
2.2.2.3 Antigenität	10
2.3 <u>Epidemiologie der Rota-Virusinfektionen</u>	18
2.3.1 Vorkommen und Verbreitung	18
2.3.1.1 beim Menschen	18
2.3.1.2 beim Rind	20
2.3.1.3 beim Pferd	20
2.3.1.4 beim Schwein	20
2.3.1.5 beim Schaf	23
2.3.1.6 bei der Maus	24
2.3.1.7 bei anderen Tierarten	25
2.3.2 Ausscheidung	26
2.3.3 Übertragung	28
2.3.4 Aufnahme	29
2.3.5 Wirtsspektrum und Infektketten	30

	Seite
2.4 <u>Rota-Virusinfektionen des Rindes</u>	32
2.4.1 Vorkommen und Verbreitung	32
2.4.2 Beziehung zwischen Infektion und Krankheit	33
2.4.2.1 Natürliche Infektion	33
2.4.2.2 Experimentelle Infektion	34
2.4.2.3 Antikörper und Immunität	35
2.4.3 Die Bildung von Interferon	38
3 <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	39
3.1 <u>Material und Methoden</u>	39
3.1.1 Zellkulturen	39
3.1.2 Virusmaterial	40
3.1.2.1 Viruszüchtung und Virusernte	40
3.1.2.2 Virustitration	41
3.1.3 Seren	41
3.1.3.1 Zahl, Alter und Herkunft der untersuchten Tiere	41
3.1.3.2 Kontrollseren	44
3.1.3.2.1 Immunsere	44
3.1.3.2.2 Negative Kontrollseren	44
3.1.3.3 Behandlung der Seren	45
3.1.4 Neutralisationstest	45
3.2 <u>Versuche und Ergebnisse</u>	47
3.2.1 Untersuchungen zur Spezifität des Neutralisationstestes	47
3.2.1.1 Vorkommen von neutralisierenden Anti- körpern gegenüber bovinen Rota-Viren in fetalen Rinderseren	47
3.2.1.2 Vorkommen von neutralisierenden Anti- körpern in Kaninchenserem vor und nach der parenteralen Applikation von bovinem Rota-Virusmaterial	47

3.2.1.3	Neutralisierende Serumantikörper bei einem gnotobiotisch aufgezogenen Kalb vor und nach der Verabreichung von bovinem Rota-Virus	Seite 47
3.2.2	Untersuchungen über das Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern gegenüber bovinen Rota-Viren in Kälber- und Rinderseren	48
3.2.2.1	Allgemeiner Überblick	48
3.2.2.2	Differenzierung der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Alter und Herkunft der Tiere	48
4	<u>BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE</u>	53
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	57
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	59

1

EINLEITUNG

Die Aufklärung der Pathogenese des "Neugeborenenendurchfalls" der Kälber bzw. der "Kälberruhr" beschäftigt die Veterinärmedizin seit vielen Jahren. Vermutungen, daß bestimmte Verlaufsformen von Kälberdiarrhoen nicht ausschließlich bakteriell bedingt sind, sondern durch Viren oder sekundär über eine durch Viren gesetzte Basisinfektion ausgelöst werden, sind immer wieder geäußert worden. In den letzten Jahren entdeckte man zwei Virusarten, die für die Pathogenese von Kälberdiarrhoen nicht nur von großer Bedeutung sind, sondern uns zwingen, den Gesamtkomplex neonataler Durchfallserkrankungen des Kalbes neu zu überdenken. Es sind dies die R o t a - und C o r o n a - Viren.

Die Rota-Viren besitzen ein sehr breites Wirtsspektrum. Isoliert wurden sie bisher aus Kälbern, aus Rindern und Schafen, aus Mäusen, aus Affen, aus Schweinen und beim Menschen.

Über das Vorkommen von Rota-Viren aus der Bundesrepublik sind hauptsächlich Untersuchungen beim Menschen durchgeführt worden. Die Ergebnisse lassen eine weite Verbreitung beim Menschen vermuten. Über Rota-Virusinfektionen beim Tier in der Bundesrepublik ist bisher nur durch BACHMANN (1977) sowie DIRKSEN und BACHMANN (1977) berichtet worden.

Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, mittels serologischer Untersuchungen das Vorkommen und die Verbreitung von Rota-Virusinfektionen beim Rind in Bayern zu untersuchen.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Begriffsbestimmung

Mit dem Begriff "Rota-Virus" wird ein Erreger bezeichnet, der bei Mensch und Tier weit verbreitet ist und in der Regel zu Infektionen und Erkrankungen des Dünndarmes bei jungen Individuen führt. Vor allem in der Neugeborenenphase treten Erkrankungen bereits nach einer Inkubationszeit von 12 bis 24 Stunden auf. Charakteristisch ist ein wässriger, gelber Durchfall, der, wenn keine bakteriellen Sekundärinfektionen hinzutreten, spontan sistieren kann. In Abhängigkeit von der Spezies und den beobachteten klinischen sowie pathologisch-anatomischen Veränderungen wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl unterschiedlicher Bezeichnungen für diese Infektionen bzw. Erkrankungen und die isolierten Rota-Viren verwendet:

"S.A.-11-Virus" der Affen, *Cercopithecus* aus Südafrika (MALHERBE und HARVIN, 1957);

"E.D.I.M.-Virus" (Epizootic Diarrhoea of Infant Mice) der Maus (ADAMS und KRAFT, 1963);

"O-agent" bei Rindern und Schafen (MALHERBE et al., 1967);

"Nebraska Calf Diarrhoea Virus", "NCDV" (MEBUS, UNDERDAHL, RHODES und TWIEHAUS, 1969);

"Reovirus-like agent", "Reovirus-like particles" (FLEWETT, BRYDEN und DAVIES, 1973);

"Orbivirus", "Orbivirus-like agent" (BISHOP, DAVIDSON, HOLMES und RUCK, 1973 und 1974);

"Neonatal Calf Diarrhoea Reovirus-like agent", "NCDR" (BRIDGER und WOODE, 1975);

"Duo-Virus" (DAVIDSON, TOWNLEY, BISHOP, HOLMES und RUCK, 1975; HOLMES et al., 1975).

Als 1974 geklärt werden konnte, daß alle diese Erkrankungen durch eine morphologiseinheitliche Virusspezies hervorgerufen werden, schlugen FLEWETT, BRYDEN, DAVIES, WOODE, BRIDGER und DERRICK (1974) die Bezeichnung "Rota-Virus" vor. Wegen der zwei konzentrischen Kapsidschalen wird gelegentlich auch der von DAVIDSON, TOWNLEY, BISHOP, HOLMES und RUCK (1975) geprägte Begriff "Duo-Virus" verwendet. Die Rota-Viren gehören aufgrund ihrer morphologischen Eigenschaften in die Familie der REOVIRIDAE.

2.2 Charakterisierung der Rota-Viren

2.2.1 Struktur, chemisch-physikalische Eigenschaften und Morphogenese

Die bisher beim Menschen sowie verschiedenen Haus- und Wildtieren isolierten Rota-Viren stellen morphologisch eine einheitliche Virusart dar. Spezies-spezifische Unterschiede konnten lediglich im Virusgenom festgestellt werden. Sie bestehen in einem für die jeweilige Spezies charakteristischen Spektrum an RNS-Molekülen (KALICA et al., 1976).

Das Virusgenom besteht aus doppelsträngiger Ribonukleinsäure, deren Molekulargewicht mit 11 bis 12×10^6 angegeben wird (NEWMAN et al., 1975; RODGER, et al., 1975; TODD et al., 1976). Der Durchmesser des elektronenoptisch dichten Innenkörpers liegt zwischen 36 nm und 40 nm. Dieser wird durch eine weniger dichte Zone und einer Zone aus 32 radiär angeordneten Kapsomeren, deren Oberfläche ringförmig ist, umgeben. Sie bildet die Oberfläche der Viruspartikel und ist ikosaedrisch-symmetrisch angeordnet, wodurch intakte Virionen einen "glatten", deutlich abgesetzten Rand aufweisen. Im elektronenmikroskopischen Präparat können daneben häufig auch Partikel beobachtet werden, denen die äußere Kapsomerenschicht fehlt. Sie erscheinen dann "rauh" und entsprechend kleiner. Die Angaben über den Durchmesser der intakten Viruspartikel schwanken zwischen 60 nm und 84 nm, die für die "rauh" Partikel zwischen 50 nm und 75 nm (ALBREY und MURPHY, 1976; BRIDGER und WOOD, 1976; FLEWETT et al., 1974; MARTIN et al., 1975). Die beobachteten Differenzen beruhen sicher weniger auf spezies-spezifischen Unterschieden als vielmehr auf den Untersuchungsmethoden der einzelnen Arbeitsgruppen (Tabelle 1).

Die Rota-Viren sind "nackte" Viren, d.h. sie besitzen keine Hülle. Sie sind deshalb relativ stabil gegenüber Temperatureinflüssen. Eine Erwärmung auf 56°C über 30 Minuten hat keinen Einfluß auf die Infektiosität. Die Rota-Viren sind säurestabil, resistent gegenüber

Tabelle 1: Überblick über Größenmessungen an Rota-Viren

Spezies	Durchmesser (nm)		Literatur
	"rauhes" Virion	intaktes Virion	
Mensch	67	87	Bishop et al., 1973
		60-66	Flewett, Bryden, Davies, Woode, Bridger und Derrick, 1974
	50	64	Flewett, Davies, Bryden, Robertson, 1974
		70	Kapikian et al., 1974
		67-70	Holmes, Ruck, Bishop, Davidson, 1975
	75	84	Flewett, Bryden und Davies, 1975
	55-60	70	Martin, Palmer und Middleton, 1975
		60-65	Thornton und Zuckermann, 1975
		60-70	Albrey und Murphy, 1976
Rind	56	70	Welch, 1971
	65	75	Turner, Caple, Craven, 1973
	50	66	Bridger und Woode, 1975
		60-65	Newman, Brown, Bridger und Woode, 1975
	55	66	Bridger und Woode, 1976
		60-65	Burgess, Simpson, 1976
	68-72	76-82	McNulty, Curran und McFerran, 1976
	50	69	Woode, Bridger, Jones, Flewett, Bryden, Davies und White, 1976
Schwein		62,5	Hall, Bridger, Chandler, Woode, 1976
	58	69	Woode, Bridger, Hall, Jones, Jackson, 1976
Schaf	58-60	68-70	Snodgrass, Smith, Gray, Herring, 1976
Maus	65	86	Adams und Kraft, 1967
		70	Wilsnack, Blackwell und Parker, 1969
Affe	57,5	72	Els, Lecatsas, 1972

Chloroform (WELCH und THOMPSON, 1973), Äther und einer Reihe anderer Fettlösungsmittel (WELCH und THOMPSON, 1973; TAKAHASHI et al., 1977).

Als Flotationsdichte wurden folgende Werte in Cäsiumchlorid ermittelt:

1,38 - 1,37 g/ml (Mensch) (KALICA et al., 1976),
1,35 - 1,37 g/ml (Kalb) (WELCH, 1971),
1,10 - 1,45 g/ml (Schwein) (TODD, McNULTY, 1976).

Auch hier lassen die relativ großen Schwankungsbreiten innerhalb der Rota-Viren einer Spezies die Vermutung zu, daß die Dichte nicht spezies-spezifisch ist. Als einzigen Hinweis für eine gewisse Spezies-Spezifität der Rota-Viren fanden KALICA, GARON, WYATT, MEBUS, vanKIRK, CHANOCK und KAPIKIAN (1976) kleinere Besonderheiten in der Struktur der Ribonukleinsäure. Elektronenmikroskopische Untersuchungen und Analysen mit der Elektrophorese in Polyacrylamid-Agarosegelen ergaben, daß man die Nukleinsäuremoleküle entsprechend ihrer Länge und Stärke in Klassen einteilen kann. Jede dieser Klassen besitzt ein unterschiedliches, aber für jede Spezies charakteristisches Spektrum an RNS-Segmenten. Die Zahl der doppelsträngigen Ribonukleinsäure-Segmente wird mit 11 bis 12 angegeben; ihre Molekulargewichte liegen im Bereich von 0,2 bis $2,2 \times 10^6$ (NEWMAN et al., 1975; RODGER, SCHNAGL und HOLMES, 1975).

Die Rota-Viren vermehren sich bevorzugt im Duodenum. Lichtmikroskopisch werden in diesem Bereich gehäuft Zelldegenerationen beobachtet (HOLMES, RUCK, BISHOP und DAVIDSON, 1975). Elektronenoptisch findet man auf relativ engem Raum infizierte, degenerierende Zellen neben völlig intakten Zellen. Bis auf eine Ausnahme - ELS und LECATSAS (1972) erwähnen das Auftreten von Viroplasmazonen in den Zellkernen einer Affenzelllinie, die mit dem S.A.-11-Virus infiziert war - besteht Übereinstimmung, daß die Virusvermehrung im Zytoplasma stattfindet (McNULTY, CURRAN und McFERRAN, 1976). Dabei fallen Zytoplasma-bläschen auf, die teils frei im Zytoplasma liegen, hauptsächlich aber aufgeblähte Zisternen des endoplasmatischen Retikulums darstellen.

Diese Bläschen sind angefüllt mit Virusbausteinen und halbfertigen Viruspartikeln, denen die äußere Kapsidschicht fehlt. Nach McNULTY et al. bildet sich bei der Ausschleusung aus diesen Bläschen die äußere Kapsomerenschicht aus Teilen des endoplasmatischen Retikulums.

2.2.2 Biologische Eigenschaften

2.2.2.1 Zellkulturspektrum

Die Rota-Viren des Menschen sind in primären und sekundären humanen Nieren- und Intestinalzellen, Kälbernierenkulturen sowie in PK-15- und LLC-MK₂-Linien vermehrungsfähig (9, 26, 138, 142, 143).

Rota-Viren des Rindes lassen sich in primären Schweine und Lämmernierenzellen, primären und sekundären Nieren-, Lungen-, Hoden-, Intestinal-, Schilddrüsen- und Nebennierenzellen vom Kalb, menschlichen Nierenzellen und Hühnerfibroblasten züchten. Von den Zell-Linien erwiesen sich AU-BEK, Vero-, MDBK-, LLC-MK₂-, PK-15-, Mäuse L-, BHK 21-, IB-RS₂-, EBT- und BES-Kulturen als empfänglich (12, 30, 44, 54, 65, 88, 96, 99, 133, 140).

Rota-Viren des Schweines vermehren sich in primären Nierenzellkulturen sowohl vom Schwein als auch vom Kalb. Bei der ersten Passage des von WOODS, BRIDGER, HALL, JONES und JACKSON (1976) isolierten Virusstammes war ein deutlich ausgeprägter zytopathischer Effekt zu beobachten. Bei Subpassagen auf beiden Kulturen sind diese virusspezifischen Zellveränderungen nicht mehr sichtbar geworden. McNULTY et al. wiesen Rota-Virus vom Schwein mittels der Immunfluoreszenz in Lämmernieren-, Schweinenieren-, Kälbernieren- und PK-15-Zellen nach (1976).

Für das S.A.-11-Virus und das "O-Agens" sind primäre Affennierenzellkulturen (Vervet-Monkey) empfänglich. Charakteristisch dabei waren in mit HE gefärbte Zellkulturen zahlreiche kleine zytoplasmatische Einschlusskörperchen. Begrenzt vermehrungsfähig ist das "O-Agens" in Kälbernierenzellkulturen (MALHERBE, STRICKLAND, CHOLMLEY, 1967).

Aus Schafen isolierte Rota-Viren vermehren sich in Lämmer-, Kälber- und Schweinenierenzellen sowie in MDBK-, PK-15- und Vero-Kulturen (McNULTY, ALLAN, PEARSON, McFERRAN, CURRAN und McCracken, 1976).

2.2.2.2 Virusvermehrung in der Zellkultur

Lichtmikroskopisch sichtbare morphologische Veränderungen empfindlicher fetaler Darmepithelzellkulturen aus Jejunum- und Ileumabschnitten vom Kalb können nach MOHAMMED und SAUNDERS (1977) bereits 24 bis 48 Stunden post infectionem mit zellkulturadaptiertem Rota-Virus (Impfstoffvirus: "Scourvax-Reo" von den Norden Laboratories in Lincoln, Nebraska) beobachtet werden. Die vom zytopathischen Effekt, der schwierig zu mikroskopieren und zu reproduzieren ist, betroffenen Zellen sind dünner, langgestreckt und teilweise halbmondförmig. Zellen, die sich von der Einsichtkultur ablösen, werden schmal oder zeigen Abkugelung. Nach 48 Stunden steigt die Anzahl der vom Verband gelösten Zellen und erreicht nach mehr als einer Woche Inkubationszeit maximal 50% der Gesamtkultur. Kurz vor dem Ablösen sind sie nur noch fibrillär mit der Kultur verbunden. Als typisch ist auch das Auftreten von feinen Granulas an der Oberfläche der Kulturschicht anzusehen, die sich mit fortschreitender Zeit anhäufen, zusammenklumpen und letztlich größere Aggregate bilden (MOHAMMED und SAUNDERS, 1976; KUROGI, INABA, TAKAHASHI, SATO, GOTO und OMORI, 1976; WELCH und TWIEHAUS, 1973). L'HARIDON und SCHERRER berichten 1976 von einem schwachen zytopathischen Effekt bei primären und sekundären ENK-Zellkulturen, die sie mit virus-haltigem Fäzesmaterial beimpften, und sehen darin keinerlei Anzeichen einer Infektion von Zelle zu Zelle.

Mit Hämatoxilin-Eosin gefärbte Zellkulturen lassen schon 24 Stunden nach Inokulation mit Rota-Virus zahlreiche Zellen mit eosinophilen Einschlüssen und Vakuolen im Zytoplasma erkennen. Die zu diesem Inkubationszeitpunkt noch kleinen Vakuolen treten gehäuft im perinukleären Bereich des Zellplasmas auf. Mit fortschreitender Infektion vergrößern sich die Leerräume und werden zahlreicher. Durch Zusammenfließen können dabei auch größere Vakuolen entstehen (MOHAMMED und SAUNDERS, 1976; WELCH und TWIEHAUS, 1973).

2.2.2.3 Antigenität

Bis jetzt sind Rota-Virusinfektionen beim Menschen (BISHOP, DAVIDSON, HOLMES und RUCK, 1973), Rind (MEBUS, UNDERDAHL, RHODES und TWIEHAUS, 1969), Pferd (FLEWETT, BRYDEN und DAVIES, 1975), Schwein (WOODE und BRIDGER, 1974), Schaf (SNODGRASS, SMITH, GRAY und HERRING, 1976), Rotwild (TZIPORI und CAPLE, 1976), Bison (TZIPORI und CAPLE, 1976), Kaninchen (BRYDEN, THOULESS and FLEWETT, 1976), bei der Antilope (REED, DALEY und SHAVE, 1976), Ratte (CARTHEW, 1977) und beim Hund (CARTHEW, 1977) nachgewiesen worden. Bereits 1957 wurden dem Rota-Virus ähnliche Partikel von MALHERBE und HARVIN bei einer Affenart (*Cercopithecus*) beschrieben und mit "Simian Virus S.A.-11" bezeichnet. Ergebnisse von serologischen Untersuchungen (Neutralisation, Komplementbindung, Immunfluoreszenz, Immunelektronenmikroskopie und Gel-Diffusion) weisen auf die Existenz zweier verschiedener Antigene hin:

- einem gemeinsamen Gruppenantigen für die Rota-Viren des Menschen und der Tiere, und
- einer Antigenkomponente, die Wirtsspezifität besitzt.

In der Komplementbindungsreaktion, mittels Immunfluoreszenz und Gel-diffusion wird das Gruppenantigen der Rota-Viren erfaßt, wobei gelegentlich geringe antigene Unterschiede beobachtet werden. Die wirtsspezifischen Antigeneigenschaften können mit Hilfe des Neutralisationstestes und der Immunelektronenmikroskopie nachgewiesen werden. Im Tierversuch zeigen Rota-Viren unterschiedliche Infektiosität.

Komplementbindungsreaktion

KAPIKIAN et al. (1975) benützten bei ihren Untersuchungen Rota-Viren vom Rind und Menschen als Antigen. Von den insgesamt 160 getesteten Serumpaaren von Kindern, die an akutem Durchfall erkrankt waren, fielen 31 Proben positiv gegenüber bovinem Rota-Virus (Titer größer als 1:4) aus. Von diesen 31 Reagenten erwiesen sich wiederum 23

serumpositiv gegenüber humanem Rota-Virus. Damit bestätigten KAPIKIAN et al. eigene Untersuchungen aus dem Jahre 1974/1975, die beim Nachweis komplementbindender Antikörper in Kinderseren in der Kreuzreaktion mit beiden Antigenen eine Übereinstimmung von 70% zeigten. Die Literaturangaben über Kreuzreaktionen von Rota-Viren verschiedener Spezies in der Komplementbindungsreaktion sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Immunfluoreszenz

BLACKLOW, ECHEVERRIA und SMITH (1976) untersuchten vergleichend insgesamt 592 Kinderseren auf ihren Antikörpergehalt gegenüber bovinem Rota-Virus (Immunfluoreszenz) sowie menschlichem und bovinem Rota-Virus (Komplementbindung). Die erzielten Ergebnisse mit den genannten serologischen Nachweismethoden unter Verwendung beider Antigene stimmten größtenteils überein:

Von den 592 getesteten Seren waren 56% der Proben in der KBR gegenüber humanem und in der Fluoreszenz gegenüber bovinem Rota-Virus positiv. Eine Identität von 67% bei insgesamt 428 untersuchten Seren erbrachte der Vergleich positiver Reagenten in der Komplementbindungsreaktion.

Eine zusammenfassende Übersicht über Kreuzreaktionen von Rota-Viren verschiedener Spezies in der Immunfluoreszenz vermittelt die Tabelle 3. Diese Zusammenstellung verdeutlicht, daß auch mit Hilfe der Immunfluoreszenz keine Wirtsantigene nachgewiesen werden können.

Gel-Diffusion

WOODE, BRIDGER, JONES, FLEWETT, BRYDEN, DAVIES und WHITE (1976) beobachteten bei der Auswertung der Präzipitationslinien identische Werte in Kreuzversuchen. Als Antigen dienten Rota-Viren vom Menschen, Rind und von der Maus, sowie ein zellkulturadaptiertes bovines Rota-Virus; als Antiseren jene gegen humanes, murines und bovines Rota-Virus. Von 148 Kotfiltraten von Patienten der Humanmedizin, die aufgrund von elektronenmikroskopischen Untersuchungen Rota-Virus enthielten, waren im Gel-Diffusionstest nur 55 Proben positiv.

Tabelle 2: Kreuzreaktionen von Rota-Viren verschiedener Spezies in der Komplementbindungsreaktion

Antiserum gegen Rota-Virus		Antigen (Rota-Virus)					Literatur
Spezies	Herkunft d. Seren	human	bovin	porcin	equin	murin	
Mensch	Mensch					+	Kapikian et al., 1974
Rind	Kaninchen	+	+		+	+	Kapikian et al., 1975
Rind	Kalb	-	+		-	+	
Maus	Maus	+	+		+	+	
Mensch	Schwein	+	+		-	+	
Mensch	(R)	+	+		-		
Mensch	Kaninchen	+	+				Albrey und Murphy, 1976
Rind	Kalb	+	+				
Mensch	(R)	+	+				Blacklow, Echeverria, Smith, 1976
Mensch	(R)	+	+				Kapikian et al., 1976
Mensch	(R)					+	Schoub, Lecatsas und Prozesky, 1977
Mensch	Testserum	+					Woode, Bridger, Jones, Flewett, Bryden, Davies und White, 1976
Mensch	(R)	+	+	+	+	+	
Rind	Rind	+	+	+	+	+	
Pferd	Pferd	+	+	+	+	+	
Maus	Maus	+	+	+	+	+	
Schaf	(R)	+	+	+	+	+	
Maus	Maus					+	Carthew, 1977
Kaninchen	Kaninchen					+	
Hund	Hund					+	
Ratte	Ratte					+	
Mensch	(R)	+	+	+	+	+	Thouless, Bryden, Flewett, Woode, Bridger, Snodgrass, Herring, 1977
Rind	Kalb	+	+	+	+	+	
Maus	Maus	+	+	+	+	+	
Pferd	(R)	+	+	+	+	+	
Schaf	Lamm	+	+	+	+	+	

Anmerkung zur Tabelle: (R) = Rekonvaleszentenserum
 + = positive Reaktion
 - = negative Reaktion

Tabelle 3: Kreuzreaktionen von Rota-Viren in der Immunfluoreszenz

Antiserum gegen Rota-Virus		Antigen (Rota-Virus)					Zell- kultur	Autoren und Jahr der Veröffentlichung	
Spezies	Herkunft d. Seren	human	bovin	porcin	equin	murin			simian
Mensch	Testserum	+						ENS, ENK	Bridger, Woode, Jones, Flewett, Bryden, Davies, 1975
Schwein	Testserum	+							
Mensch	animal ¹⁾	+	+						
Kalb	animal	+	+						
Schwein	animal	+	+						
Maus	animal	+	+						
Mensch	Schwein	+							
Mensch	(R)	+	+					ENK	Blacklow, Echeverria und Smith, 1976
Kalb	Kaninchen	+	+	+				ENK, ENS Lämmer- nieren- kultur	McNulty, Allan, Pearson, McFerran, Curran, McCracken, 1976
Schwein	Kaninchen	+	+	+					
Schaf	Kaninchen	+	+	+					
Mensch	(R)	+				+		Affen- nieren- zellen	Schoub, Lecatsas, Prozesky, 1977
Rind	Kalb		+					ENK	Snodgrass, Gray, Herring, 1976
Rind	Kalb	+	+	+				ENS, ENK	Woode, Bridger, Hall, Jones, Jackson, 1976
Rind	Schwein	+	+	+					
Schwein	Schwein	+	+	+					
Mensch	Schwein	+	+	+					
Mensch	Testserum	+	+					ENK, ENS, IBRS ₂ , Nieren- zellen v. White, 1976 Maus, Affe, Mensch	Woode, Bridger, Jones, Flewett, Bryden, Davies, White, 1976
Rind	Testserum	+	+						
Schwein	Testserum	+	+						
Rind	Rind	+	+	+	+				
Rind	Schwein	+	+						
Mensch	Schwein	+	+						
Pferd	Schwein	+							
Schwein	Schwein	+	+						
Pferd	Pferd					+			

Anmerkung zur Tabelle: (R) = Rekonvaleszentenserum

1) = keine Angabe über die Tierart, von der
die Seren stammen

Immunelektronenmikroskopie

FLEWETT, BRYDEN, DAVIES, WOOD, BRIDGER und DERRICK (1974) stellten fest, daß Rekonvaleszentenserum von Kindern humane und bovine Rota-Viren agglutinieren. THORNTON und ZUCKERMAN sprechen von einer Antigenverwandtschaft zwischen humanem und bovinem Rota-Virus nach Untersuchungen durch die KBR und Immunelektronenmikroskopie (1975). Auch hier reagierten Rekonvaleszentenserum von Kindern mit ihrem homologen Antigen und mit Rota-Viren vom Rind. Unwesentlich war dabei, ob es sich beim Antigen um Viruspartikel mit oder ohne äußere Kapsidschicht handelte, also sogenannte "rough"- oder "smooth"-particles ("R"- oder "S"-Formen von Rota-Viren). THORNTON und ZUCKERMAN vermuten, daß das gemeinsame Gruppenantigen der inneren Kapsidschale zuzuordnen ist. Trotzdem lassen einige Ergebnisse der Immunelektronenmikroskopie in der Kreuzreaktion die Existenz zweier Antigene vermuten. Es gibt Antikörper, die nur sog. "rauhe" Viruspartikel agglutinieren. Dieses Antigen besitzt nach SCHOUB et al. (1977) Gruppenspezifität und ist weit verbreitet unter den verschiedenen Tierarten und beim Menschen. Die zweite Antigenkomponente scheint mehr artspezifisch zu sein, was auch aufgrund von Besonderheiten bei der Virusvermehrung in den Zisternen des endoplasmatischen Retikulums zu erwarten ist. Die Agglutinationen von Rota-Viren des Menschen und des Affen sind beispielsweise spezifisch:

Antikörper mit der Fähigkeit "glatte" S.A.-11-Viruspartikel zu agglutinieren, wurden im Hyperimmenserum von Kaninchen gegen das Rota-Virus des Affen und im humanen Rekonvaleszentenserum gefunden. Das Antiserum von Kaninchen gegen das S.A.-11-Virus kann jedoch keine intakten Rota-Viruspartikel des Menschen agglutinieren. SCHOUB, LECATSAS und PROZESKY (1974) bezeichnen dies als sog. "One-way cross-reaction".

Die Tabelle 4 zeigt zusammenfassend Literaturangaben über die Agglutinationsergebnisse in Kreuzversuchen von Rota-Viren verschiedener Herkunft.

Tabelle 4: Kreuzreaktionen von Rota-Viren in Agglutinationsversuchen

Antiserum gegen Rota-Virus		Antigen (Rota-Virus)						Literatur
Spezies	Herkunft d. Seren	human	bovin	porcin	equin	murin	simian	
		r s	r s	r s	r s	r s	r s	
Mensch	(R)	+	+	+				Bridger et al., 1975
Mensch	Ferkel	+	+	+				
Schwein	Ferkel	+	+	+				
Rind	Kalb	+	+	+				
Mensch	(T)	+	+	+	+	+		Woode et al., 1976
Rind	(T)	+	+	+	+	+		
Schwein	(T)	+	+	+	+	+		
Maus	(T)	+	+	+	+	+		
Mensch	Schwein	+	+	+	+			
SA-11- Virus	Kaninchen	-	-			+	+	Schoub et al., 1977
Mensch	(T)	+	-				+	
Mensch	(R)	+	+				+	
Maus	Kaninchen	+	-			+	+	

Anmerkung zur Tabelle: (R) = Rekonvaleszentenserum
 (T) = Testserum, wahllos gesammelt
 r = "rough"-particles
 s = "smooth"-particles
 + = positive Reaktion
 - = negative Reaktion

Neutralisation

THOULESS et al. (1977) stellten fest, daß jede Rota-Virus-Spezies ihr homologes Antiserum bis zu einer 4-fach höheren Verdünnung neutralisiert als heterologe Immunseren. Mit Ausnahme von dem Rota-Virus der Maus fand bei allen Kreuzreaktionen mit heterologem Antigen-Antiserum-Gemisch eine positive, jedoch partielle Neutralisation statt. Bovines Rota-Virus reagiert sogar mit homologem Kälberserum um das 16-fache höher als menschliches Rota-Virus. WOODE, BRIDGER, HALL, JONES und JACKSON (1976) berichten, daß die Seren von 6 experimentell mit bovinem Rota-Virus infizierten Ferkeln in der Immunfluoreszenz positiv waren, während nur 4 Serumproben eine neutralisierende Aktivität gegenüber dem homologen Antigen besaßen. Über das Vorkommen neutralisierender Antikörper gegenüber dem Rota-Virus von Tier und Mensch im Kreuzversuch informiert die Tabelle 5.

Tierversuche

Im Tierversuch zeigen animale und humane Rota-Viren unterschiedliche Infektiosität:

BRIDGER et al (1975) gelang es, bei experimentell infizierten Ferkeln mit Rota-Virus vom Menschen, Kalb und Schwein einen akuten Durchfall auszulösen.

Dagegen waren Kälber nur ihrer homologen Rota-Virusspezies gegenüber empfänglich.

Die unterschiedliche Infektiosität der Rota-Viren bei der experimentellen Infektion wird in zwei gesonderten Abschnitten (2.3.5 und 2.4.2.2) beschrieben.

Tabelle 5: Kreuzreaktionen im Neutralisationstest

Antiserum gegen Rota-Virus		Antigen (Rota-Virus)								Literatur
Spezies	Herkunft d. Seren	human	bovin	porcin	equin	ovin	murin	simian	rabbit	
Affe	Kaninchen							+		Malherbe und Cholmley, 1967
Rind	Kaninchen		+						+	
Rind	Rind		+							
Schaf	Schaf		(+)							
Mensch	(R)		-							Flewett, Bryden, Davies, Woode, Bridger, Derrick, 1974
Mensch	Testserum		(+)							
Rind	Kalb		+							
Mensch	Schwein		+							Bridger, Woode, Jones, Flewett, Bryden, Davies, 1975
Schaf	Lamm		-		+					
Schwein	Schwein		(+) +							Woode, Bridger, Hall, Jones, Jackson, 1976
Testserum	Rind		+							
Rind	Rind		+							Woode, Bridger, Jones, Flewett, Bryden, Davies, White, 1976
Mensch	Testserum		(+)							
Schwein	Testserum		(+)							
Rind	Schwein		(+)							
Mensch	Schwein		(+)							
Pferd	Schwein		(+)							
Schwein	Schwein		-							
Mensch	(R)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	Thouless, Bryden, Flewett, Woode, Bridger, Snodgrass, Herring, 1977*
Rind	Kalb	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
Schwein	Ferkel	(+)	(+)	+	-	(+)	(+)	(+)	(+)	
Pferd	(R)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	
Schaf	Lamm	-	-	-	-	+	(+)	-	-	
Maus	Maus	-	-	-	-	(+)	+	-	-	
Kaninchen	(R)	-	-	-	-	-	-	+	+	

Anmerkung zur Tabelle: *Beim Rekonvaleszentenserum des Kaninchens war die niedrigste Verdünnung 1:20, bei den übrigen Seren 1:10.

+ = positiv

- = negativ

(+) = partiell positiv

(R) = Rekonvaleszentenserum

2.3 Epidemiologie der Rota-Virusinfektionen

Seit der Beobachtung von MEBUS et al., 1968, daß bestimmte Durchfallerkrankungen der Kälber durch "reovirus-ähnliche" Viren hervorgerufen werden, sind zwar erst knapp 10 Jahre vergangen, trotzdem haben sich in diesem relativ kurzen Zeitraum unsere Kenntnisse über das Vorkommen und die Verbreitung dieser Virusinfektion enorm erweitert. Inzwischen gelang ihr Nachweis bei Affen, Mäusen, Kindern, Fohlen, Ferkeln, Lämmern, Kaninchen, Rotwild, Antilopen und einem Bisonkalb (13, 14, 27, 41, 45, 46, 91, 105, 106, 115, 130, 139).

Außerdem sind Antikörper gegen Rota-Virus bei Ratten und einem Hund nachgewiesen worden (CARTHEW, 1977).

2.3.1 Vorkommen und Verbreitung

2.3.1.1 Beim Menschen

Das humane Rota-Virus wurde erstmals 1973 in Australien bei Kindern, die an akuter, nicht bakteriell bedingter Gastroenteritis erkrankt waren, nachgewiesen (BISHOP, DAVIDSON, HOLMES und RUCK, 1973).

Kurz darauf wurden Rota-Viren auch in Argentinien, Großbritannien, Guatemala, Indien, Japan, Kanada, Malaysia, Neuseeland, Norwegen, Rhodesien, Singapur, Südafrika und den USA gefunden (11, 15, 23, 29, 33, 35, 36, 37, 38, 44, 46, 49, 50, 51, 53, 55, 62, 63, 70, 87, 102, 104, 109, 111, 119, 121).

Der virusbedingte Durchfall tritt vorwiegend in der kalten Jahreszeit auf (FLEWETT, DAVIES, BRYDEN und ROBERTSON, 1974; KAPIKIAN, KIM et al., 1976; TUFVESSON und JOHNSON, 1976; ZISSIS, 1975). Untersuchungen von DAVIDSON et al (1975) im Kinderhospital von Melbourne ergaben im November und im Juni die höchste Zunahme der Anzahl positiver Reagenten. Bei Kotprobenuntersuchungen auf Virusgehalt war bei 396 von insgesamt 827 an akutem Durchfall leidenden Kindern das Untersuchungs-

material positiv. Bei einer Kontrollgruppe von 357 Kindern konnten nur in zwei Fäzesproben Rota-Viren nachgewiesen werden (FLEWETT, BRYDEN und DAVIES, 1974).

Die meisten Erkrankungsfälle traten im Alter von 6-18 Monaten auf (DAVIDSON et al., 1975; BLACKLOW et al., 1976; BISHOP et al., 1975; FLEWETT et al., 1974; MIDDLETON et al., 1974). Epidemiologische Untersuchungen (GOMEZ-BARRETO, PALMER, NAHMIAS und HATCH, 1976) zeigen, daß der durchschnittliche Titer komplementbindender Antikörper im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren deutlich ansteigt, danach wieder abfällt und ab dem 10. Lebensjahr erneut ansteigende Werte aufweist.

Die Inkubationszeit dieser Erkrankung beträgt nach DAVIDSON et al. (1975) vermutlich weniger als 48 Stunden, nach BISHOP et al. (1975) 24 bis 48 Stunden.

Die Virusausscheidung hält gewöhnlich eine Woche lang nach dem Einsetzen der klinischen Symptome an (BISHOP et al., 1975 und FLEWETT et al., 1974). Die höchste Ausscheidungsrate liegt um den 3. bis 4. Tag nach Beginn der Krankheitserscheinungen (DAVIDSON, BISHOP, TOWNLEY und HOLMES, 1975).

Das klinische Bild dieser Gastroenteritis zeigt milden bis schweren Durchfall, der in den meisten Fällen etwa 4 Tage lang anhält. In Extremfällen dauert die Enteritis sogar 14 Tage. Bei einigen Patienten trat neben diesem Erscheinungsbild zusätzlich noch ein unterschiedlich stark ausgeprägter Brechreiz auf. Nach klinischen Berichten von TUFVESSON et al. entwickelte sich bei 84% der erkrankten Kinder Vomitus, der 1 bis 6, im Durchschnitt 3 Tage lang anhielt. Bei 72% stellte man erhöhte Temperatur bis maximal 40,2°C, die 2 bis 3 Tage lang zu beobachten war (TUFVESSON und JOHNSON, 1976).

Mikrobiologische Untersuchungen ergaben, daß bei 114 Kindern, die an akuter Gastroenteritis erkrankt waren, das Kotmaterial neben Rota-Virus (54% der Patienten) auch Salmonellen (2%), Adenoviren (13%) und

Enteroviren (3%) enthielt (TUFVESSON und JOHNSSON, 1976). DAVIDSON et al. berichten ebenfalls vom gleichzeitigen Nachweis enteropathogener Viren und Bakterien. Neben 52% der insgesamt 378 Kotproben von an Durchfall erkrankten Kindern, die Rota-Virus enthielten, waren bei 11% Salmonellaarten, 7% Adenoviren und jeweils 2% Enteroviren und E. coli dabei (1975).

2.3.1.2 Beim Rind

Der direkte Nachweis von Rota-Virus bei Rindern in den USA, Australien, Kanada, Großbritannien, Dänemark, Holland, Frankreich, und der Bundesrepublik Deutschland, sowie serologische Untersuchungen in Belgien, Italien und Japan veranschaulichen das weltweite Vorkommen dieser Virusinfektion (Literaturangaben und Nachweismethoden siehe Tabelle 6).

Über die Rota-Virusinfektion des Rindes wird in einem späteren Kapitel eingehend berichtet (2.4).

2.3.1.3 Beim Pferd

FLEWETT, BRYDEN und DAVIES (1975) berichteten bisher als einzige über das Vorkommen von Rota-Virus beim Pferd. Nachgewiesen wurde es im Kot von wenige Tage alten Fohlen, die an Enteritis erkrankt waren.

2.3.1.4 Beim Schwein

Im Jahre 1975 isolierten WOOD, BRIDGER, HALL, JONES und JACKSON Rota-Viren aus Schweinen, die an Durchfall erkrankt waren. Die virusbedingte Enteritis tritt in der Regel bei neugeborenen oder 3 bis 4 Wochen alten Ferkeln auf (LECCE et al., 1976).

Anmerkung zur Tabelle 6:

EM	= Elektronenmikroskopie
IEM	= Immunelektronenmikroskopie
PT	= Fluoreszenz-Virus-Präzipitationstest
IFT	= Immunfluoreszenz
K	= Kotfiltrat an Durchfall erkrankter Tiere
ZK	= Zellkulturen, mit Kotfiltrat beimpft
D	= Gefrierschnitte vom Dünndarmepithel erkrankter Tiere

Nach einer Inkubationszeit von 14 bis 48 Stunden beginnt die Krankheit mit Depression, Erbrechen und Bewegungsunlust, gefolgt von profusem Durchfall mit einer Kotfarbe von gelb bis dunkelgrau. Experimentell infizierte Schweine weisen aufgrund der Zufütterung von Milchaustauscher stark gelb gefärbte, oftmals mit Flocken durchsetzte Fäzes auf. Besonders stark ausgeprägt sind die Symptome einige Tage nach dem Absetzen (WOODE et al., 1976).

In Australien sind Ferkel, die 24 Stunden nach der Geburt von der Muttersau abgesetzt und anschließend mit Milchersatz künstlich aufgezogen wurden, einige Tage später mit den gleichen Symptomen an Durchfall erkrankt. Im Darminhalt von Jejunum- und Ileumabschnitten der getöteten Tiere konnten Rota-Viren nachgewiesen werden (RODGER, CRAVEN und WILLIAMS, 1975).

Die Krankheitsdauer beträgt 4 bis 6 Tage, obgleich oft noch 7 bis 14 Tage lang lockerer, gelber Kot ausgeschieden wird.

Die Mortalität ist unterschiedlich und hängt vielfach von dem Auftreten bakterieller Sekundärinfektionen ab.

Von einer natürlich infizierten Gruppe mit 45 Ferkel, bei denen sich 4 bis 5 Tage nach dem Absetzen Durchfallerscheinungen zeigten, starben z.B. 4 Tiere (WOODE, BRIDGER, HALL, JONES und JACKSON, 1976).

2.3.1.5 Beim Schaf

SNODGRASS, SMITH, GRAY und HERRING (1976) wiesen als erste 1975 Rota-Viren beim Schaf nach.

Sie untersuchten mittels der Elektronen- und Immuielektronenmikroskopie Fäzesmaterial von insgesamt 41 spezifisch pathogenfreien Lämmern, die an akutem Durchfall erkrankt waren. 6 dieser Lämmer starben plötzlich im Alter von 3 Tagen, weitere 11 mit 9 Tagen.

Die Tiere mit Durchfall schieden einen flüssigen, gelben Kot aus. Eine epidemiologische Reihenuntersuchung von 87 Lämmern aus 28 Beständen und 131 adulten Schafen von 12 verschiedenen Herden in Schottland ergab mit Hilfe der Immunfluoreszenz 38% positive Reagenten bei den erwachsenen Tieren und 25% bei den an Durchfall erkrankten Lämmern

(SNODGRASS, HERRING, LINKLATER und DYSON, 1977).

1976 wiesen McNULTY, ALLAN, PEARSON, McFERRAN, CURRAN und McCRACKEN elektronenmikroskopisch Rota-Viren bei 6 bis 8 Monate alten Lämmern aus Nordirland nach, die ebenfalls Enteritiserscheinungen zeigten.

Die Inkubationszeit betrug bei eintägigen Lämmern 11 bis 18 Stunden.

Die klinischen Erscheinungen sind Durchfall mit flüssigem, braunen Kot, Anorexie und gestörtes Allgemeinbefinden. Zwei Lämmer zeigten bei der Palpation im abdominalen Bereich deutliche Schmerzreaktion und Spannung der Bauchdecke.

Die Krankheitsdauer betrug nach SNODGRASS et al. 3 bis 4 Tage.

Die Virusausscheidung persistierte noch einige Tage nach Verschwinden der klinischen Symptome.

Bei experimenteller Infektion erwiesen sich 12 Tage alte Lämmer weniger empfänglich als eintägige Tiere (SNODGRASS, HERRING und GRAY, 1976).

2.3.1.6 Bei der Maus

Das E.D.I.M. (Epizootic Diarrhea of Infant Mice) -Virus der Maus wurde 1963 von ADAMS und KRAFT im Elektronenmikroskop nachgewiesen. Außerdem beschrieben sie seine Vermehrung im Epithel von Dünndarmabschnitten von Mäusen, die im Alter von ein bis drei Tagen mit dem Rota-Virus künstlich infiziert und drei bis fünf Tage danach getötet wurden.

BANFIELD, KASNIC und BLACKWELL fanden 1968 bei Mäusen, die im Alter von 3 Tagen mit dem E.D.I.M.-Virus infiziert wurden, im gesamten Darmabschnitt von Duodenum bis zum Rektum 48 bis 168 Stunden post infectionem sämtliche Entwicklungsstadien des Virus.

Das virusbedingte, klinische Krankheitsbild bei der Maus ist charakterisiert durch profusen Durchfall, extrem hohe Kontagiosität, geringe Mortalität aber hoher Morbidität und dem Fehlen neutrali-

sierender und komplementbindender Antikörper in Rekonvaleszenten-seren von Mäusen (KRAFT, 1957 und 1958).

Die klinischen Erscheinungen werden bei Mäusepopulationen beobachtet, die in räumlich eng begrenzten Käfigen gehalten werden. Besonders schwerwiegend tritt das Durchfallsyndrom bei noch saugenden oder frisch abgesetzten Mäusen auf, und führt oft saisonal zu enzootischen Ausbrüchen, bei denen die höchsten Morbiditätsraten wiederum in den Wintermonaten zu finden sind (WILSNACK et al., 1969).

2.3.1.7 Bei anderen Tierarten

Das "Simian Virus S.A.-11" der Affen wurde bereits 1957 von MALHERBE und HARVIN bei einer südafrikanischen Affenart (*Cercopithecus*) nachgewiesen und beschrieben. Ein Jahr danach isolierten die gleichen Autoren einen Virusstamm der S.A.-11-Gruppe aus dem Material von Darm-spülungen völlig gesunder Tiere. Spätere Untersuchungen zeigten, daß diese Viren ebenfalls den Rota-Viren zugeordnet werden müssen.

Im Jahre 1976 gelang BRYDEN, THOULESS und FLEWETT der direkte Nachweis von Rota-Virus beim Kaninchen.

Noch im gleichen Jahr beschrieben REED, DALEY und SHAVE das Vorkommen identischer Viruspartikel in den Fäzes von Pronghorn-Antilopen in Süd-Dakota und sahen eine mögliche Antigenverwandtschaft mit dem Nebraska-calf-diarrhea-virus aufgrund immunelektronenmikroskopischer Untersuchungen.

Ebenfalls 1976 wiesen TZIPORI et al. identische Viruspartikel bei Rotwildarten und einem Bisonkalb aus dem Zoo von Melbourne nach.

Der Nachweis komplementbindender Antikörper bei Ratten und einem Hund gegenüber dem Rota-Virus der Maus lassen vermuten, daß Rota-Virusinfektionen auch bei diesen Tierarten vorkommen (CARTHEW, 1977).

2.3.2 Ausscheidung

Rota-Viren werden vor allem über den Kot ausgeschieden. Die Ausscheidung beginnt in der Regel mit dem Auftreten der klinischen Symptome und kann oft noch einige Tage nach der Genesung beobachtet werden.

DAVIDSON, BISHOP, TOWNLEY, HOLMES und RUCK (1975) stellten bei Kindern fest, daß das humane Rota-Virus bei natürlicher Infektion 9 Tage lang nach Beginn der klinischen Symptome mit den Fäzes ausgeschieden wird. Die höchste Ausscheidungsrate wurde um den 3. und 4. Tag beobachtet. Andere Autoren berichten über eine Ausscheidungsdauer von 7 Tagen (FLEWETT, BRYDEN, DAVIES, 1974), 10 Tagen (FERNELIUS et al., 1972), bzw. 14 Tagen (TUFVESSON, JOHNSON, 1976).

Untersuchungen von Nasopharyngealabstrichen und Urinproben von Kindern, die mit humanem Rota-Virus infiziert waren, verliefen dagegen negativ (CHRISTIE, TOTTERDELL, BAKER, SCOPES und BANATVALA, 1975).

Bei neugeborenen Kälbern, die experimentell mit zellkulturadaptiertem Rota-Virus vom Rind (14. ENK-Passage mit einem Titer von 10^6 KID₅₀/ml) infiziert wurden, hatte der Koloninhalt bei einem Tier, das 24 Stunden alt war, einen Virustiter von 10^6 KID₅₀/ml, bei einem Kalb, das nach 31 Stunden getötet wurde, einen Titer von 10^8 KID₅₀/ml (MEBUS, STAIR, UNDERDAHL und TWIEHAUS, 1971).

Bei künstlich mit humanem Rota-Virus infizierten Ferkeln und Mäusen enthielten nur Darminhalt bzw. die Fäzes der Ferkel Viruspartikel; nach der Reinfektion der Maus mit dem murinen Rota-Virus waren die Kotproben auch bei diesen Tieren stark virushaltig (BRIDGER, WOODE, JONES, FLEWETT, BRYDEN und DAVIES, 1975).

SNODGRASS, HERRING und GRAY (1976) infizierten einen Tag alte Lämmer mit einem Rota-Virusstamm, der 1976 von SNODGRASS, SMITH, GRAY und HERRING aus dem Kot von an akuter Enteritis erkrankten Lämmern isoliert wurde. Bei diesen Tieren wurde eine

[illegible][illegible]

MONTE, A. J., DEANER, M. E., SUTHERLAND, S. J. AND M. E. M. 1976,
MONTANA. A. J., DEANER, M. E., SUTHERLAND, S. J. AND M. E. M. 1976,
MONTANA. A. J., DEANER, M. E., SUTHERLAND, S. J. AND M. E. M. 1976,

2.3.3 Übertragung

Für den natürlichen Übertragungsmodus gibt es in der Literatur keine konkreten Angaben. Das gehäufte Auftreten dieser Infektion in Säuglingsstationen und Kinderabteilungen von Krankenhäusern, in Kinderkliniken sowie das Vorkommen dieses Virus vor allem in Tierpopulationen einerseits und die Ausscheidung über den Kot andererseits, sprechen für eine Schmierinfektion.

2.3.4 Aufnahme

Auch über den Aufnahmemodus dieses Virus bei einer natürlichen Infektion sind in der Literatur keine Angaben zu finden.

Bei experimenteller Verabreichung von Rota-Virus sind verschiedene Applikationsformen angewandt worden.

MALHERBE und STRICKLAND-CHOLMLEY beschrieben bereits 1967 Übertragungsversuche von Simian-S.A.-11-Virus des Affen auf Mäuse, Schweine, Kaninchen und Goldhamster. Trotz unterschiedlicher Inokulationsweisen (s.c., i.p., i.c. und intra cerebral) verliefen alle Versuche erfolglos.

Die von BRIDGER, WOODE, JONES, FLEWETT und BRYDEN (1975) erwähnten Versuche einer künstlichen Infektion mit Rota-Virus vom Menschen bei intranasaler Verabreichung führten ebenfalls zu keinem Erfolg. Als Versuchstiere dienten gnotobiotische Ferkel und Mäuse.

WOODE et al. (1975) gelang es hingegen, keimfrei aufgezogene Ferkel mit Rota-Virus aus Kotfiltraten von Mensch, Kalb und Schwein intra-nasal zu infizieren.

Gut aufgenommen wird das Rota-Virus offensichtlich über den Darmkanal. Dies bestätigen Ergebnisse von experimentellen Infektionen bei denen die orale (52, 80, 83, 84, 113, 117, 123, 137, 138) und die intraduo-denale Applikationsform (84) erfolgreich waren.

2.3.5 Wirtsspektrum und Infektketten

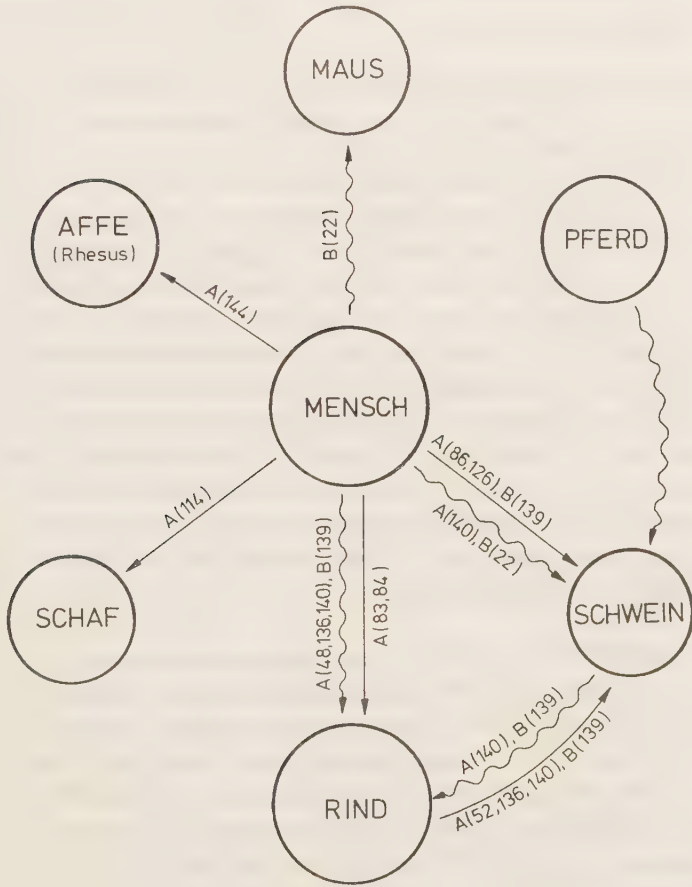
Der Nachweis von Rota-Viren beim Menschen und bei Rind, Pferd, Schwein, Schaf, Maus, Kaninchen, Antilopen, Rotwild, einem Bisonkalb und Affen, sowie das Vorkommen komplementbindender Antikörper gegenüber dem Rota-Virus der Maus bei Ratten und einem Hund verdeutlichen die weite Verbreitung dieser Virusart.

Homogen-homome Infektketten sind bekannt beim M e n s c h e n (146), R i n d (80, 117, 138), S c h w e i n (22, 139), S c h a f (97, 117) und bei der M a u s (10, 31, 91).

Ergebnisse experimenteller Infektionen weisen außerdem auf die Möglichkeit homogen-heteronomer Infektketten hin.

In der Abbildung 1 sind die im Schrifttum genannten experimentellen Infektionen mit humanem und animalelem Rota-Virus schematisch dargestellt.

Abbildung 1: Bisher im Experiment nachgewiesene Übertragungen von Rota-Virus zwischen verschiedenen Spezies



Zeichenerklärungen zur Abbildung:

- > Experimentelle Infektion mit Erkrankung
- ~~~~~> Experimentelle Infektion ohne Erkrankung
- A = Orale bzw. intraduodenale Infektion
- B = Intranasale Infektion

2.4 Rota-Virusinfektionen des Rindes

2.4.1 Vorkommen und Verbreitung

Ein schwerer seuchenhafter Ausbruch von Kälberruhr im US-Staat Nebraska im Jahre 1966 führte 1968 zum erstmaligen Nachweis des Rota-Virus beim Rind (MEBUS et al., 1969).

Erste Hinweise für das Vorkommen dieses Virus reichen jedoch bis in das Jahr 1943 zurück. LIGHT und HODES (1943, 1949) fanden, daß bakterienfreies Kotfiltrat von Kindern, die an akuter Enteritis erkrankt waren, bei Kälbern, oral verabreicht, ebenfalls das klinische Bild eines wässrigen Durchfalls auslöste.

Kürzlich entdeckte man in dem 1943 lyophilisierten Kotfiltrat dieser Kälber mit Hilfe der Immunelektronenmikroskopie Partikel, die morphologisch den Reoviren ähnlich waren (MEBUS, WYATT, SHARPEE, SERENO, KALICA, KAPIKIAN und TWIEHAUS, 1976). Allerdings führte dieses Lyophilisat bei gnotobiotischen, kolostrumfrei aufgezogenen Kälbern nach neuerlicher experimenteller Infektion zu keinen Krankheiterscheinungen. Auch im Kot der künstlich infizierten Tiere konnten keine Viruspartikel nachgewiesen werden.

Seit 1970 sind in der Literatur der direkte Nachweis von bovinem Rota-Virus in den USA, Australien, Kanada, Großbritannien, Dänemark, Holland, Frankreich und in der Bundesrepublik Deutschland; der indirekte Nachweis in Belgien, Italien, Japan und der Schweiz beschrieben. Aus der BRD berichten BACHMANN (1977), sowie DIRKSEN und BACHMANN (1977) als erste über das Vorkommen von Rota-Viren beim Rind.

In Bayern wiesen sie bei Kälbern, die an akuter Diarrhoe erkrankt waren, in den Kotproben mittels Elektronenmikroskopie Rota-Virus mit doppelter und einfacher Kapsidstruktur nach.

2.4.2 Beziehung zwischen Infektion und Krankheit

2.4.2.1 Natürliche Infektion

Das nach natürlicher Infektion bei Kälbern beobachtete Krankheitsbild ist nicht erregerspezifisch.

Betroffen sind vor allem Tiere im Alter von 1 bis 2 Wochen (ACRES et al., 1976; DIRKSEN und BACHMANN, 1977; MORIN et al., 1974), aber auch ältere Tiere können erkranken (WOODE und BRIDGER, 1975).

Die Inkubationszeit beträgt etwa 24 Stunden (MORIN et al., 1976).

Die Krankheitssymptome werden wie folgt beschrieben:

Störung des Allgemeinbefindens, Anorexie, reduzierte Trinklust und im weiteren Verlauf Durchfall mit Ausscheidungen von wässrig-supziger Konsistenz, die eine Farbe von gelb bis hellgrau haben. Vereinzelt wurden in den Fäzes Gasblasen, unverdaute Milch oder Blutgerinnsel beobachtet (DIRKSEN, BACHMANN, 1977; MORIN et al., 1974 und 1976).

Die Trockensubstanz der Ausscheidungen betrug nach MORIN et al., (1976) 2,1% bis 4%.

Die Krankheitsdauer lag zwischen 1 und 3 Tagen (DIRKSEN und BACHMANN, 1977; MORIN et al., 1976).

Sowohl Krankheitsdauer als auch Krankheitsverlauf sind abhängig von Kolostralkommunität, Begleitkeimen (Mischinfektion), Umwelteinflüssen, sowie Art, Umfang und Beginn der Therapie (BACHMANN, 1977; MORIN et al., 1976).

Die Morbiditätsrate erreicht bis zu 100%, die Mortalität kann bis zu 50% betragen (ACRES et al., 1975; BLACKMER, 1976; MORIN et al., 1974 und 1976; WHITE, MEBUS und TWIEHAUS, 1970).

Trotz Präventiv- und Therapiemaßnahmen lag nach MORIN et al., (1974) die Mortalitätsrate noch zwischen 20 und 45%.

Histopathologische Untersuchungen von Duodenum, proximalen, mittleren und distalen Jejunumabschnitten zeigen Atrophie oder Degeneration der Zottenepithelien, wie sie in ähnlicher Weise nach experimenteller Infektion zu sehen sind (MORIN et al., 1976). Darmabschnitte, in denen neben Rota-Virus noch enteropathogene Stämme von Escherichia coli nachgewiesen werden konnten, waren vielfach deutlicher geschädigt.

2.4.2.2 Experimentelle Infektion

Experimentelle Infektionen des Rindes mit bovinem und menschlichem Rota-Virus sind im Schrifttum seit 1970 beschrieben. Die artifizielle Übertragung von beiden Rota-Viren fand oral oder intraduodenal statt:

Die Inkubationszeit nach oraler Infektion mit a r t's p e z i f i s c h e m Rota-Virusmaterial betrug 13 bis 14 (MEBUS, 1972), 18 (WHITE et al., 1970) und 24 bis 72 Stunden (LEEUEW et al., 1977); nach WOOD, BRIDGER, JONES, FLEWETT, BRYDEN, DAVIES und WHITE (1976) sogar bis 92 Stunden.

Die Krankheitsdauer wird von WHITE et al. (1970) mit 6-8, von MEBUS (1972) mit 24 und von WOOD et al. (1976) mit 96 bis 144 Stunden angegeben. Die Tiere zeigen anfangs gestörtes Allgemeinbefinden, gefolgt von einem profusen, wässrigen Durchfall. 24 Stunden nach dem Einsetzen der Diarrhoe war der Wasserverlust am größten. In dieser Krankheitsphase hatten die Tiere leicht erhöhte Körpertemperatur (LEEUEW et al., 1977; MORIN et al., 1974; WOOD und BRIDGER, 1975).

Der wässrige, gelbe Darminhalt von Kolon und Rektum enthielt vereinzelt Schleimhautanteile (MORIN et al., 1974).

Histopathologische Befunde von Abschnitten der Darmmucosa vermitteln folgende Pathogenese:

Das Rota-Virus vom Rind infiziert primär das Dünndarmepithel. Man nimmt an, daß post infectionem zuerst der proximale Teil der Jejunumschleimhaut geschädigt wird. Die Infektion breitet sich dann ziemlich rasch nach distal aus. Die veränderten Zellen des Zottenepithels werden abgestoßen; man findet sie zuerst im proximalen Bereich. Dies läßt auf eine absteigende, bzw. nach distal wandernde Infektion schließen. An die Stelle der abgestoßenen Epithelzellen der Dünndarmzotten treten Plattenepithel und Zellen vom kubischen Typ. Eosinophile Infiltrate im Bereich der Lamina propria und der Mesenteriallymphknoten erwiesen sich als nicht spezifisch für die Rota-Virusinfektion. Hingegen deutet das Auftreten retikulumähnlicher

Zellen in der Lamina propria der Darmzotten und in den Sinusoiden der Mesenteriallymphknoten auf eine virale Reaktion hin (44, 67, 68, 76, 78, 79, 80, 83, 89, 90, 117, 137, 138).

Eine experimentelle Infektion mit h u m a n e m Rota-Virus beschreiben MEBUS et al., 1976 und 1977).

Sie verabreichten Kotfiltrate von Menschen, die Rota-Virus enthielten, Kälbern intraduodenal und oral. Bei der intraduodenalen Applikation konnten nach der 1. Kälberpassage in den Fäzes der Versuchstiere Rota-Viruspartikel nachgewiesen werden; ein virusbedingter Durchfall trat jedoch erst nach der 3. bis 4. Kälberpassage auf. Die Inkubationszeit war 18 bis 24 Stunden.

Oral, mit dem gleichen Virusmaterial infizierte Kälber, zeigten nach 15 bis 18 Stunden erste klinische Symptome. MEBUS, WYATT und KAPIKIAN (1977) sehen aufgrund histopathologischer Untersuchungen eine deutliche Übereinstimmung in der Pathogenese von experimentell mit humanem Rota-Virus und natürlich infizierten Rindern.

2.4.2.3 Antikörper und Immunität

Serologische Untersuchungen ergaben das Vorkommen folgender Antikörper gegenüber dem bovinem Rota-Virus:

a) präzipitierende Antikörper

(PETERSON, SPENDLOVE und SMART, 1976; WOODS, BRIDGER, JONES, FLEWETT, BRYDEN, DAVIES und WHITE, 1976)

b) komplementbindende Antikörper

(BLACKLOW, ECHEVERRIA und SMITH, 1976;
STUKER et al., 1978; TAKAHASHI et al., 1977;
THOULESS et al., 1977; WOODS et al., 1976)

c) neutralisierende Antikörper

(CANCELLOTTI et al., 1976; MEBUS, BASS und TWIEHAUS, 1973; PETERSON, SPENDLOVE und SMART, 1976; THOULESS et al., 1977; ZYGRAICH, GEORGES und VASCOBOINIC, 1975)

d) hämagglutinationshemmende Antikörper

(FAUVEL, SPENCE, BABIUK, PETRO und BLOCH, 1978)

Durch Vakzination mit stark attenuiertem Rota-Virus lassen sich bei Kälbern vor und nach ihrer Geburt eine h u m o r a l e Immunantwort induzieren. Eine aktive Immunisierung von Rinderfetendurch intrauterine Applikation von bovinem Rota-Virusmaterial (Oral-Vakzine "Scourvax-Reo" der Norden Laboratories in Nebraska) mit einer durch Formalin inaktivierten Coli-Vakzine kombiniert, beschreiben CONNER und CARTER 1975.

Blutproben, die den Kälbern kurz nach ihrer Geburt und vor Kolostrumaufnahme entnommen wurden, hatten einen unterschiedlichen Gehalt an neutralisierenden Antikörpern gegenüber dem bovinen Rota-Virus. Bei einem Tier stieg der Antikörpertiter innerhalb von 7 Tagen (= Zeit zwischen Virusinokulation und Geburt) auf 1:1024, bei einem anderen Kalb konnte der gleiche Serumtiter erst nach 25 Tagen nachgewiesen werden.

Diese Versuche zeigen die Möglichkeit, durch intrauterine Verabreichung von abgeschwächtem Vakzine-Virus das fetale Immunsystem bei Kälbern zu stimulieren.

Nach oraler Aufnahme des Lebendimpfstoffes post partum konnte bei den Versuchstieren ebenfalls eine positive Immunreaktion festgestellt werden.

Der Serumtiter von Kälbern, die nach Hysterotomie gnotobiotisch aufgezogen wurden, betrug vor der Antigenexposition 1:2. 30 Tage nach der Impfung konnten MEBUS, WHITE, BASS und TWIEHAUS (1973) einen Titer von neutralisierenden Antikörpern nachweisen, der zwischen 1:64 und 1:256 lag.

In weiteren Versuchen zeigten aktiv immunisierte Tiere (orale Applikation), die 2 bis 3 Tage post vaccinationem mit bovinem Rota-Virus (Kotfiltrat erkrankter Kälber) infiziert wurden, keinerlei Krankheitserscheinungen, während ungeimpfte Kälber an Durchfall erkrankten. MEBUS et al. (1973) vermuten, daß die Zeitspanne zwischen Vakzination und Infektion zu kurz sei für eine humorale Immunantwort. Der Schutz vor Ausbruch der Krankheit ist somit nicht durch die im Blut zirkulierenden Antikörper gewährleistet.

Experimente von WOODS et al. lassen auch auf die Möglichkeit einer lokalen Immunität schließen. Ihre Untersuchungsergebnisse über die Verabreichung von Kolostrum bei Kälbern vor und nach ihrer Infizierung mit Rota-Virus zeigen, daß ein Titer neutralisierender Antikörper von 1:320 im Kolostrum 2 bis 3 Tage lang ausreichenden Schutz vor Erkrankung bietet.

Serologische Untersuchungen von Kolostralmilch ergaben bei ihr bis zu 4 Stunden post partum einen Antikörpertiter gegenüber dem bovinen Rota-Virus von 1:2560, der jedoch innerhalb von 96 Stunden auf Werte von 1:40 und darunter sank (WOODS, JONES und BRIDGER, 1975).

2.4.3 Die Bildung von Interferon

Die Fähigkeit von bovinem Rota-Virus, die Interferonbildung anzuregen, wird von WELCH und TWIEHAUS (1973) beschrieben. Kälbernierzellkulturen, mit aktivem oder durch UV-Bestrahlung inaktiviertem Virus beimpft, produzieren in beiden Fällen Interferon. Die höchste Interferonkonzentration mit 300 bis 600 Einheiten pro ml wurde mit dem inaktivierten Virusmaterial erreicht. Das Interferon wurde durch Antiseren gegenüber dem bovinen Rota-Virus nicht neutralisiert und sein Titer sank bei einer Temperatur von 56°C nur unwesentlich. Eine Inaktivierung fand innerhalb von 48 Stunden bei einem pH-Wert von 12,5 statt. Bei einem pH-Wert von 2.0 trat hingegen kein Titerverlust ein. Eine Sedimentation bei 103.000 g nach zwei Stunden konnte nicht nachgewiesen werden. Die dem Interferon ähnliche Substanz reduzierte den Titer des Vesicular Stomatitis-Virus (VSV).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Zellkulturen

Zur Viruszüchtung und für die Neutralisationsteste wurden Kulturen sekundärer, fetaler Kälbernierenepithelzellen (ENK) verwendet. Die Aufschließung des Nierenrindenmaterials erfolgte durch fraktioniertes Trypsinieren mit 0,25%iger Trypsinlösung bei 37°C. Nach Zentrifugation (5 Min. bei ca. 350 g) wurde das Zellsediment in phosphatgepufferter Salzlösung (pH = 7,4) suspendiert und abermals zentrifugiert. Die im Anzuchtmedium aufgenommenen Zellen (500.000 Zellen pro ml Medium) wurden für die Primärkulturen in Mengen zu je 50 bzw. 80 ml in Zellkulturflaschen mit einer Kulturfläche von 150 bzw. 210 cm² bei 37°C bebrütet. Nach 24 Stunden wurde das Medium erneuert.

Das Anzuchtmedium bestand aus:

77 %	Earle'scher Lösung ohne NaHCO ₃
10 %	fetalem Kälberserum
10 %	hydrolysiertem Laktalbumin (5%ige Lösung)
2 %	Phenolrot (0,1%ige Lösung)
1 %	NaHCO ₃ (8,8%ige Lösung)
200 I.E.	Penicillin G / ml Medium
200 mg	Streptomycin / ml Medium

Zur Subkultivierung wurden die Zellen mit einer Trypsin-Versen-Lösung (0,5 % Trypsin, 0,025 % Versen) von der Kulturfläche gelöst, abzentrifugiert und erneut in Anzuchtmedium resuspendiert (Teilungsrate 1:2 bis 1:3). Diese Zellsuspension wurde in Mengen zu 1,5 ml in Zellkultur-röhrchen stationär bzw. zu 100 ml in Rollerflaschen (Kulturfläche 570 cm²) bei 37°C bebrütet.

Die so hergestellten Sekundärkulturen wuchsen in der Regel innerhalb 3 bis 5 Tagen zu einem dichten Zellrasen aus. Sobald die Kulturen

100% dicht waren, ist das Anzuchtmedium durch Erhaltungsmedium (2 bzw. 100 ml) für die Neutralisationsteste bzw. für die Viruszüchtung ersetzt worden.

Das Erhaltungsmedium bestand aus:

87 %	Earle'scher Lösung ohne NaHCO_3
10 %	hydrolysiertem Laktalbumin (5%ige Lösung)
2 %	Phenolrot (0,1%ige Lösung)
1 %	NaHCO_3 (8,8%ige Lösung)
200 I.E.	Penicillin G / ml Medium
200 mg	Streptomycin / ml Medium

3.1.2 Virusmaterial

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung des Testvirus diente die Lebendvakzine "Scourvax-Reo" der Norden-Laboratories in Lincoln, Nebraska (USA).

Die Vakzine enthält das von MEBUS et al., 1969 isolierte und durch Passagen auf Kälbernieren-Zellkulturen attenuierte Rota-Virus vom Rind in lyophilisierter Form.

3.1.2.1 Viruszüchtung und Virusernte

Die Herstellung des Testantigens erfolgte in ENK-Rollerflaschenkulturen (570 cm² Kulturfläche).

Bei dichtem Zellrasen wurden 2 ml unverdünntes Impfstoffvirus verimpft. Geerntet wurde das Virus am 3. oder 4. Tag post infectionem. Ab der 4. ENK-Passage wurde das zu verimpfende Virusmaterial 2 Stunden lang bei 37°C adsorbiert, dann Erhaltungsmedium hinzugegeben (100 ml) und bei 37°C auf dem Rollerapparat bis zur Virusernte bebrütet.

Die Kulturen wurden einschließlich Erhaltungsmedium bei -70°C eingefroren, wieder aufgetaut und der Zelldedritus durch Zentrifugieren (10 Min. bei ca. 1500 g) entfernt.

Der Überstand, in Mengen von 2,5 ml abgefüllt und bei -70°C gelagert, diente als Testantigen. Verwendet wurden die 5. und die 6. Kulturpassage des Impfstoffvirus.

3.1.2.2 Virustitrationen

Zur Bestimmung der Infektiosität wurde das Testvirus in 10-er Potenzen verdünnt. Von jeder Verdünnungsstufe sind vier Röhrchenkulturen mit je 0,1 ml beimpft und im Rollerapparat bei 37°C bebrütet worden. Die Kontrolle der beimpften Kulturen ist lichtmikroskopisch vorgenommen worden. Als positiv galten Zellkulturen, die im Vergleich zu unbeimpften Kontrollkulturen innerhalb von 7 Tagen spezifisch degenerierten. Die Berechnung des Infektiositätstiters erfolgte nach der Methode von SPAERMANN und KÄRBER (s. BONIN, 1973). Der Infektiositätstiter des Testantigens betrug $10^{5,75} \text{ KID}_{50}/\text{ml}$ (5. Kulturpassage) und $10^{4,75} \text{ KID}_{50}/\text{ml}$ (6. Kulturpassage).

3.1.3 Seren

3.1.3.1 Zahl, Alter und Herkunft der untersuchten Tiere

Die Untersuchungen umfaßten insgesamt 1000 Serumproben von Kälbern und Rindern aus dem Raum Bayern, die in den Jahren 1968 und 1977 gesammelt wurden. Davon sind

- a) 150 Seren von Rindern aus verschiedenen Beständen Bayerns, entnommen 1968 und
- b) 850 Seren von Kälbern und Rindern aus 4 Städtischen Schlachthöfen Bayerns, entnommen 1977 und zwar
581 Proben in München,
103 Proben in Memmingen,
98 Proben in Augsburg und
68 Proben in Ansbach.

Die aus den Schlachthöfen stammenden Seren wurden an insgesamt 16 Schlachttagen von März bis November 1977 gesammelt.

Die Schlachthöfe haben folgende Einzugsgebiete:

<u>München:</u>	Regierungsbezirke Ober- und Niederbayern
<u>Augsburg:</u>	Regierungsbezirk Schwaben, teilweise auch Oberbayern. Landkreise Neuburg, Aichach, Dillingen, Günzburg und Friedberg
<u>Memmingen:</u>	Regierungsbezirk Schwaben, Landkreise Unter- und Ost- allgäu
<u>Ansbach:</u>	Gebiet um Mittelfranken

Alle Rinder werden am Tage vor der Schlachtung oder am Schlachttag selbst angefahren und meist einzeln vermarktet. Die vom Transport bestehenden regionalen Verbände werden dadurch aufgelöst und es entstehen völlig neue Gruppen. Die folglich am Schlachtband sich ergebende Reihenfolge der Tiere läßt deshalb eine genaue Herkunftsbestimmung zu.

Als Kriterien für die Bestimmung des Alters dienten bei den Kühen die Zahl der Hornringe.

Bei den männlichen Tieren - es handelte sich bei ihnen fast ausschließlich um Mastbullen im Schlachtalter von 1 1/2 bis 2 Jahren mit einem Gewicht von ca. 500 kg - konnte lediglich die Schätzung des Lebendgewichtes Auskunft über das Alter geben.

Die Kälber waren ausschließlich männlichen Geschlechts und wurden noch am Tag ihrer Ankunft geschlachtet. Als regional geschlossene Verbände sowohl beim Transport als auch auf dem Schlachtband konnte bei diesen Tieren der Herkunftsort ermittelt werden. Sie entstammten schwerpunktmäßig den Landkreisen Landshut, Regensburg, Kelheim, Mühldorf, Rosenheim und Erding. Das Alter der Mastkälber bei einem Gewicht von ca. 150 kg lag im Mittel zwischen 3 und 4 Monaten. Die einzelnen Daten der Tiere (Herkunft, Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Probeentnahme) sind in der Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Zahl, Alter und Herkunft der untersuchten Tiere

Herkunft und Gesamt- zahl der Seren	Zahl d. Tiere	Altersgruppe*		Entnahmedatum
		männlich	weiblich	
München - Schlachthof	153	A		1977
	242	B		
581	61		I	
	87		II	
	38		III	
Ansbach - Schlachthof	23	B		1977
	17		I	
68	15		II	
	13		III	
Augsburg - Schlachthof	5	B		1977
	30		I	
98	33		II	
	30		III	
Memmingen - Schlachthof	6	B		1977
	39		I	
103	32		II	
	26		III	
Aus verschiedenen Beständen Bayerns	50		I	1968
	30		II	
150	70		III	

* Erklärung der Altersgruppen:

- A = Mastkälber, 3-4 Monate, Gewicht ca. 100-150 kg
- B = Mastrinder, 1 1/2-2 Jahre, Gewicht ca. 500 kg
- I = Kühe, bis 5 Jahre
- II = Kühe, 5-10 Jahre
- III = Kühe, älter als 10 Jahre

3.1.3.2 Kontrollseren

3.1.3.2.1 Immunseren

a) Immunserum vom Kaninchen

Zur Herstellung von Immunseren wurden Kaninchen am 1. Tag 1,5 ml s.c. und 1,5 ml i.v. unverdünntes Rota-Virus-Material der 3. ENK-Passage (Impfstoffvirus: Scourvax-Reo, Norden Lab.) mit einem Infektiositätstiter von 10^6 KID₅₀/ml injiziert.

Es folgte eine 5-malige Nachimmunisierung mit je 1,0 ml i.v. in Abständen von 4, 8, 6 und 7 Tagen.

11 Tage nach der letzten Injektion wurden die Kaninchen unter Äthernarkose entblutet und das Serum gewonnen.

In einem zweiten Versuch wurden Kaninchen mit dem gleichen Antigen in Dosen von je 1,0 ml s.c., i.v. und i.m. geimpft. Eine Nachimmunisierung in gleicher Weise erfolgte zwei Wochen später. Als Entblutungszeitpunkt wurde der 9. Tag nach der letzten Injektion gewählt.

b) Immunserum vom Kalb

Dieses Immunserum ist von einem gnotobiotisch aufgezogenen Kalb gewonnen worden. Wir erhielten es freundlicherweise von den Norden Laboratories in Lincoln, US-Staat Nebraska.

3.1.3.2.2 Negative Kontrollseren

Als negative Kontrollseren dienten

- a) zwei Serumproben, die den Kaninchen vor der Immunisierung entnommen wurden.
- b) das Vorimmunserum, das dem Kalb aus Nebraska vor der Erstinjektion mit Rota-Virus-Material

entnommen worden ist.

c) 41 Seren von Rinderfeten aus dem Jahre 1973.

3.1.3.3 Behandlung der Seren

Alle Seren wurden eine halbe Stunde lang bei einer Temperatur von 56°C inaktiviert, auf Sterilität geprüft und bis zur Untersuchung im Neutralisationstest bei -20°C gelagert.

3.1.4 Neutralisationstest

Die Kälber-, Rinder- und Kontrollseren wurden in einer Verdünnung von 1:4, die Rota-Virus-Immunseren zusätzlich in den Verdünnungen 1:8 bis 1:2048 auf ihre neutralisierende Wirkung gegenüber Rota-Virus geprüft. Die Test-Virusgebrauchsverdünnung hatte einen Infektiositätstiter von ca. $100 \text{ KID}_{50}/0,1 \text{ ml}$. Jeweils 0,8 ml Serumverdünnung und 0,8 ml Virusverdünnung wurden gemischt und anschließend im Wasserbad bei 37°C eine Stunde lang inkubiert.

Von jedem Reaktionsgemisch wurden 0,2 ml auf je drei ENK-Röhrchenkulturen (Rinderseren) bzw. auf je vier (Kontroll- und Immunseren) verimpft und bei 37°C im Rollerapparat bebrütet.

Als K o n t r o l l e n sind bei gleicher Temperatur und Bindungszeit angesetzt worden:

Serumkontrollen: Fetale Rinderseren (Negativkontrollen, I), Immunseren von Kaninchen und Kalb (Positivkontrollen, II), Rindertestseren mit Erhaltungsmedium ohne Virusgebrauchsverdünnung (Normalkontrollen, III).

Viruskontrollen: Gemisch aus Virusgebrauchsverdünnung und Verdünnungsmittel anstelle des Serums (Viruskontrolle I), Virusgebrauchsverdünnung, in 10-er Potenzen weiterverdünnt und bis zur Verimpfung bei 4°C gehalten (Viruskontrolle II).

Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte am 4., 5. und 6. Tag, sobald in der Viruskontrolle I ein vollständiger zytopathischer Effekt in

den sekundären Kälbernierenzellkulturen auftrat. Als positiv galten alle Seren, bei denen in mindestens zwei der drei Teströhrchen ein den Viruskontrollen entsprechender zytopathischer Effekt zu beobachten war. Bei den Immunseren erfolgte die Berechnung der Antikörpertiter nach der Methode von SPAERMANN und KÄRBER (BONIN, 1973).

3.2 Versuche und Ergebnisse

3.2.1 Untersuchungen zur Spezifität des Neutralisationstestes

3.2.1.1 Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern gegenüber bovinen Rota-Viren in fetalen Rinderseren

In keinem der insgesamt 41 kontrollierten fetalen Rinderseren (Verdünnung von 1:4) konnte eine neutralisierende Aktivität gegenüber dem bovinen Rota-Virus nachgewiesen werden.

3.2.1.2 Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern in Kaninchenseren vor und nach der parenteralen Applikation von bovinem Rota-Virusmaterial

In den Kaninchenseren vor der Immunisierung (1. Versuch) ließen sich keine neutralisierenden Antikörper gegenüber bovinem Rota-Virus nachweisen (Titer kleiner als 1:3,35).

Die Seren nach der Immunisierung der Kaninchen wiesen eine neutralisierende Aktivität bis zu einem Titer von 1:708 auf.

Im 2. Versuch hatte ein Kaninchenserum vor der Immunisierung einen Neutralisationstiter von 1:4,7. Nach der Immunisierung erreichten die Seren einen Wert bis 1:708.

3.2.1.3 Neutralisierende Serumantikörper bei einem gnotobiotisch aufgezogenen Kalb vor und nach der Verabreichung von bovinem Rota-Virus

Die vor der Immunisierung entnommene Serumprobe des aus Nebraska stammenden Kalbes besaß keine neutralisierende Aktivität gegenüber dem Rota-Virus des Rindes (Titer kleiner als 1:4).

Nach der Immunisierung betrug der Antikörpertiter 1:170.

3.2.2 Untersuchungen über das Vorkommen von neutralisierenden Antikörpern gegenüber bovinen Rota-Viren in Kälber- und Rinderseren

3.2.2.1 Allgemeiner Überblick

Als Bewertungskriterium diente die Serumverdünnung 1:4. Seren mit einem Titer von 1:4 und höher galten als positiv; solche Seren, die bei der Verdünnung 1:4 negativ reagierten, als negativ. Insgesamt wurden 1000 Kälber- und Rinderseren mit dieser Screening-Methode auf ihre neutralisierende Aktivität gegenüber dem Rota-Virus des Rindes untersucht.

Von den 1000 getesteten Serumproben waren bei 985 (= 98,5 %) in einer Verdünnung von 1:4 virusneutralisierende Antikörper nachweisbar, 15 Seren reagierten negativ.

Zwischen den 1968 und 1977 gesammelten Proben traten keine Unterschiede auf. Von den 150 Seren aus dem Jahr 1968 hatten 149 neutralisierende Antikörper (99,3%); von den 850 aus dem Jahr 1977 stammenden Proben waren 836 (= 98,3 %) serologisch positiv.

Die Aufschlüsselung der positiven Rinder bezüglich Alter und Herkunft mit Angabe der Entnahmezeit geht aus der Tabelle 8 hervor.

3.2.2.2 Differenzierung der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Alter und Herkunft der Tiere

Von der Gesamtzahl der im Neutralisationstest geprüften Serumproben wurden 15 % bereits im Jahr 1968 entnommen. Sie entstammten zahlreichen Milchviehbeständen und erfassen ein Altersspektrum von 9 Monate bis 14 Jahre.

Von ihnen betrug der Anteil positiver Reagenten 99,3%, d.h. sie besaßen einen Antikörpertiter gegenüber dem bovinen Rota-Virus, der höher als die für diese serologische Untersuchung als spezifisch anzusehende Serumverdünnungsgrenze von 1:4 war. Das serologisch negative

Tabelle 8: Vorkommen neutralisierender Serumantikörper gegenüber bovinem Rota-Virus in 1000 untersuchten Blutproben von Rindern aus Bayern (Titer größer als 1:4).

Entnahme der Serumproben		Alters- gruppe	Anzahl d. Rinder		Anteil positiver Reagenten in %
Ort	Jahr		unter- suchte Tiere	serolog. positive Tiere	
München - Schlachthof	1977	A	153	150	98,0
		B	242	239	98,7
		I	61	61	100,0
		II	87	83	95,4
		III	38	38	100,0
Ansbach - Schlachthof	1977	B	23	22	95,6
		I	17	15	88,2
		II	15	15	100,0
		III	13	13	100,0
Augsburg - Schlachthof	1977	B	5	5	100,0
		I	30	30	100,0
		II	33	33	100,0
		III	30	29	96,6
Memmingen - Schlachthof	1977	B	6	6	100,0
		I	39	39	100,0
		II	32	32	100,0
		III	26	26	100,0
Aus unterschiedlichen Beständen (90 von 31 Landkreisen Bayerns)	1968	I	50	49	98,0
		II	30	30	100,0
		III	70	70	100,0

Tier war 12 Monate alt.

Um die Proben mit denen aus dem Jahre 1977 vergleichen zu können, wurden diese Tiere, obwohl ihr Alter genau bekannt war, ebenfalls in Altersgruppen eingeteilt, wie sie bei der Entnahme der Blutproben von den Schlachttieren als zweckmäßig erschienen.

Eine Übersicht über den Anteil serologisch positiver Proben der verschiedenen Altersgruppen unter besonderer Berücksichtigung der Entnahmejahre 1968 und 1977 gibt die Tabelle 9.

Von den 153 männlichen Schlachtkälbern im Alter von 3 bis 4 Monaten, deren Blutproben im Mai und Juni 1977 am Münchener Schlachthof genommen wurden, waren 98% serologisch positiv.

Bei den männlichen Rindern, die im Durchschnittsalter von 1 1/2 - 2 Jahren 1977 in München, Augsburg, Ansbach und Memmingen zur Schlachtung kamen, erreichte der Anteil positiver Reagenten einen Wert von 98,5 %.

Demnach ergab sich kein nennenswerter Unterschied im Anteil serologisch positiver Reagenten bei Kälbern und älteren Mastrindern.

In den Serumproben aus dem Jahr 1968 von Kühen, die bis zu 5 Jahre alt waren, konnten bei 98 % neutralisierende Antikörper festgestellt werden. Bei den Altersgruppen II (5 bis 10 Jahre) und III (älter als 10 Jahre) erwiesen sich alle untersuchten Tiere als serologisch positiv.

Die Blutproben von 1977, die von weiblichen Tieren aller 3 Altersgruppen (I, II und III) an den Schlachthöfen in München, Ansbach, Augsburg und Memmingen genommen wurden, hatten einen Anteil positiver Reagenten von 98 %.

Berücksichtigt man die Zahl der weiblichen Tiere, bei denen neutralisierende Antikörper gegenüber dem Rota-Virus des Rindes nachgewiesen werden konnten, gemessen an der Gesamtzahl der getesteten Tiere bezüglich ihrer Altersgruppen, so erreichte die Gruppe der bis 5 Jahre alten Kühe (I) 98 % (1968) und 98,6 % (1977), der 5 bis 10 Jahre alten Tier (II) 100% (1968) und 97,5% (1977). sowie die Gruppe mit den ältesten geschlachteten Kühen (III = älter als 10 Jahre) 100 % von 1968 und 99 % von 1977.

Diese Untersuchungsergebnisse verdeutlichen auch den hohen Anteil der serologisch positiven Tier aller drei Altersgruppen. Legt man die

Werte von den Entnahmeh Jahren 1968 und 1977 zusammen, so entfallen auf die Altersgruppe I prozentualausgedrückt der geringste Anteil weiblicher Rinder, die einen Antikörpertiter aufwiesen; auf die Gruppe III mit 100 % (1968) bzw. 99% (1977) der relativ höchste Prozentsatz serologisch positiver Reagenten (siehe Tabelle 9). Schlüsselt man die Ergebnisse nach der Herkunft von den Testseren, die den weiblichen Tieren von 1977 entstammen, auf, so kommen auf

München 97,8 % von 186 Kühen,

Ansbach 95,5 % von 45 Kühen,

Augsburg 98,9 % von 93 Kühen und

Memmingen 100 % von 97 Kühen serologisch positive

Blutproben.

Tabelle 9: Anzahl serologisch positiver Reagenten (Anteil in %) unter besonderer Berücksichtigung der Altersgruppen von 1968 und 1977

Alters- gruppe	Anzahl der Rinder				Anteil positiver Reagenten in %	
	untersuchte Tiere		serologisch positive Tiere		1968	1977
	1968	1977	1968	1977		
A	-	153	-	150	-	98,0
B	-	276	-	272	-	98,5
I	50	147	49	145	98,0	98,6
II	30	167	30	163	100,0	97,6
III	70	107	70	106	100,0	99,0

Über Rota-Virusinfektionen bei Kälbern und Rindern wird weltweit berichtet. Die meisten diesbezüglichen Untersuchungen stammen aus den USA. In Europa ist das Vorkommen von Rota-Viren serologisch nachgewiesen worden in Italien, Großbritannien, Belgien und der Schweiz. Von insgesamt 265 untersuchten Rindern aus Oberitalien besaßen 80,7% neutralisierende Antikörper (Serumtiter größer als 1:4) gegenüber dem bovinen Rota-Virus (CANCELOTTI, TURILLI, GENTILE und GAGLIARDI, 1976).

In England, Schottland und Nordirland sind Seren von 30 Rinderbeständen verschiedener Regionen gesammelt und auf das Vorkommen neutralisierender Antikörper untersucht worden. Bei allen Herden wurde eine Durchseuchung mit Rota-Viren nachgewiesen (WOODE und BRIDGER, 1975).

Serologische Reihenuntersuchungen in Belgien (1972 bis 1974) weisen auf einen Anteil serologisch positiver Reagenten bis zu 93% (Titer größer als 1:32) hin. Bei den Rindern handelte es sich um Kälber (10 Tage alt), Kühe und ältere Masttiere (ZYGRAICH, GEORGES und VASCOBOINIC, 1975).

Kürzlich wurde auch über Rota-Virusinfektionen aus der Schweiz berichtet (STUKER und KRECH, 1978).

Von den 172 Seren 3 bis 5 Monate alter Kälber, die in St. Gallen zur Schlachtung kamen, wiesen in der Komplementbindungsreaktion 48% Titer von 1:10 und mehr auf. Bei 73% der positiven Serumproben lag der Titer komplementbindender Antikörper zwischen 1:10 und 1:40. In der Bundesrepublik Deutschland wurde man auf das Vorkommen von Rota-Viren beim Rind erstmals durch BACHMANN (1977) sowie DIRKSEN und BACHMANN (1977) aufmerksam. Sie wiesen im Kot von an Durchfall erkrankten Tieren in Bayern Rota-Viren nach. Es muß demnach davon ausgegangen werden, daß diese Viren als Erreger von Enteritiden auch bei Kälbern in der BRD in Frage kommen.

Die vorliegenden Untersuchungen beweisen, daß Rota-Virusinfektionen bei Rindern in Bayern weit verbreitet sind.

Von den insgesamt 1000 untersuchten Rinderseren hatten 985 (98,5%) virusneutralisierende Antikörper gegenüber dem bovinen Rota-Virus. Für die serologischen Bestandsuntersuchungen wurde der Neutralisationstest verwendet. Dabei gingen wir bei der Bewertung "positiv" von einer Grundverdünnung der Serumproben von 1:4 aus, nachdem CANCELLOTTI, TURILLI, GENTILE und GAGLIARDI (1976) und FERNELIUS, RITCHIE, CLASSICK, NORMAN und MEBUS (1972) einen Antikörpertiter von 1:4 oder höher; WOODE, BRIDGER, JONES, FLEWETT, BRYDEN, DAVIES und WHITE (1976), TAKAHASHI, INABA, KUROGI, SATO, SATODA und OMORI (1977) und MEBUS, WHITE, BASS und TWIEHAUS (1973) sogar Titer von 1:2 als spezifisch erachteten.

Die Aufschlüsselung des Gesamtergebnisses (98,5%) serologisch positiver Reagenten nach Alter bzw. Geschlecht der untersuchten Tiergruppen läßt kaum Unterschiede erkennen.

Der kleinste Prozentsatz (97,9%) serologisch positiver Reagenten fand sich bei den Schlachtkälbern, am größten war er innerhalb der Gruppe der ältesten Tiere mit 100% (Seren aus dem Jahr 1968) bzw. 99% (Seren aus dem Jahr 1977). Die geringfügige Steigerung im prozentualen Anteil der Serumproben, die neutralisierende Antikörper gegenüber dem bovinen Rota-Virus aufwiesen, deutet auf eine Zunahme der serologisch positiven Tiere im Alter hin.

Geschlechtsunterschiede konnten bei den untersuchten Rindern nicht festgestellt werden, denn bei den Mastkälbern und älteren männlichen Schlachttieren hatten 98,3%, bei den untersuchten Kühen aus den Jahren 1968 und 1977 98,5% eine neutralisierende Aktivität gegenüber dem Rota-Virus vom Rind.

Da Kälber physiologischerweise agammaglobulinämisch geboren werden und die über das Kolostrum aufgenommenen Antikörper eine Halbwertszeit bis zu einigen Monaten haben können, muß man annehmen, daß die positiven Reagenten unter den 3 bis 4 Monate alten Masttieren sowohl eine passive maternale, als auch eine aktive humorale Immunität besitzen. Demnach stammen die mit diesem serologischen Test erfaßten virusneutralisierenden Immunglobuline von Muttertier und Kalb, während bei den

älteren Tieren der Titer serumneutralisierender Antikörper als Folge einer aktiven Auseinandersetzung mit dem Virus anzusehen ist. Die Untersuchungsergebnisse lassen deshalb auf ein ubiquitäres Vorkommen des Rota-Virus in unserer Rinderpopulation schließen.

Rota-Virusinfektionen scheinen die Bildung von spezifischen Antikörpern sehr gut zu stimulieren. Der Übergang maternaler Antikörper via Kolostrum auf das Neugeborene funktioniert ebenfalls gut. Diese von der Mutter auf das Neugeborene passiv übertragenen maternalen Antikörper sind bezüglich einer Verhinderung der Rota-Virusinfektion neugeborener Individuen ganz unterschiedlich zu beurteilen. Die bei der Aufnahme von Kolostrum sich im Blut ansammelnden Antikörper dürften in Bezug auf die Verhütung einer lokalen Dünndarminfektion keine Bedeutung haben.

Ähnliche Verhältnisse sind bekannt bei anderen lokalen Virusinfektionen des Digestionstraktes, z.B. bei der Transmissible Gastroenteritis (TGE) des Ferkels.

Passiv erworbene humorale Antikörper schützen in allen diesen Fällen nicht vor einer lokalen Darminfektion.

Anders verhält es sich bei den über das Kolostrum aufgenommenen Ig-A-Antikörpern. Bei der TGE weiß man, daß Ferkel solange gegenüber einer Ansiedelung und Vermehrung von dem Transmissible Gastroenteritis-Virus im Darm geschützt sind, solange sie eine gewisse Menge sekretorischer Ig-A-Antikörper im Darmtrakt beherbergen. Wie weit diese Verhältnisse bei den Rota-Virusinfektionen des Rindes eine Rolle spielen, ist nicht bekannt. Entsprechende Untersuchungen müssen auf diesem Gebiet noch angestrebt werden.

Möglicherweise sind auch bei den Corona-Virusinfektionen der Neugeborenen im Darmvolumen anwesende sekretorische Ig-A-Antikörper von Bedeutung. Untersuchungen hierüber könnten wertvolle Hinweise für die Bekämpfung von Rota-Virusinfektionen beim Kalb geben.

Sicher ist, daß sich Rota-Viren ab einem bestimmten Lebenstag im Dünndarm ansiedeln, vermehren und dadurch zu Schädigungen des Dünndarmepithels führen. Je nach Ausmaß der Schädigung können dadurch Rota-Virusinfektionen per se für Durchfallserkrankungen beim Kalb

verantwortlich sein.

Daneben muß jedoch diskutiert werden, wie weit Rota-Virusinfektionen "Wegbereiter" für die Ansiedlung anderer Keime im Dünndarm, vor allem bakterieller Darmkeime sind.

Man könnte sich eine synergistische Interaktion von primären Rota-Virus- und sekundären Escherichia coli-Infektionen vorstellen, die es den E. coli-Keimen ermöglicht, sich dort anzusiedeln, wo sie physiologisch nicht hingehören. Die Ansiedlung und Vermehrung von E. coli im Dünndarm würde dann zur Durchfallserkrankung mit den bekannten Folgen (Septikämie, Intoxikation) führen.

Eine Abklärung dieses pathogenetischen Geschehens ist nicht nur von wissenschaftlicher, sondern vor allem von praktischer Bedeutung. So könnte man die Ansiedlung von E. coli in diesem Darmabschnitt verhindern, wenn sich dieses synergistische Zusammenspiel zwischen Rota-Viren und Escherichia coli-Keimen bewahrheiten sollte.

Sicher existieren auch E. coli-Erkrankungen "sui generis", bedingt durch entsprechende Serotypen.

Nach dem bisherigen Wissensstand kommt man nicht umhin, auch Beziehungen zwischen der Vermehrung von Rota-Viren im Dünndarm und der Ansiedlung von E. coli-Keimen in diesem Darmabschnitt zu vermuten.

Da auch nachweislich Parvoviren, Adenoviren oder Enteroviren im Kot von an Durchfall erkrankten Tieren vorkommen, muß auch mit der Möglichkeit einer viralen Mischinfektion, bzw. deren Interaktionen auf zellulärer Ebene gerechnet werden.

Die Bedeutung der Rota-Viren für akute Darmerkrankungen bei neugeborenen Kälbern oder anderen juvenilen Tieren ist unterschiedlich, sie sollte jedoch bei der Abklärung der komplexen Ätiologie des "Neugeborenenendurchfalls" oder der "Kälberruhr" keinesfalls geschmälert werden.

Umfassende Untersuchungen sind zur Klärung der Problematik bei der Rota-Virusinfektion des Rindes vonnöten.

Um das Vorkommen von Rota-Virusinfektionen beim Rind in Bayern in Erfahrung zu bringen, wurden 1.000 Serumproben von Kälbern und älteren Rindern auf neutralisierende Serumantikörper gegenüber dem bovinen Rota-Virus untersucht.

985 (98,5%) der untersuchten Tiere besaßen neutralisierende Serumantikörper gegenüber dem bovinen Rota-Virus.

153 Seren stammten von 3 bis 4 Monate alten Mastkälbern, die im Jahr 1977 am Städtischen Schlachthof in München zur Schlachtung kamen. Davon besaßen 150 (98,0%) Proben neutralisierende Antikörper gegenüber dem Rota-Virus des Rindes.

Von den älteren Rindern der Altersgruppen I, II und III aus 90 Beständen 31 verschiedener Landkreise Bayerns von 1968 waren 149 (99%) positive Reagenten;

von den im Jahr 1977 an den Städtischen Schlachthöfen München, Augsburg, Ansbach und Memmingen genommenen Seren wiesen 686 (98,4%) Proben neutralisierende Antikörper gegenüber dem bovinen Rota-Virus auf.

Der extrem hohe Anteil positiver Seren beweist eine weite Verbreitung von Rota-Virusinfektionen unter den Rinderbeständen in Bayern.

Man darf unterstellen, daß es sich hier um keine Neueinschleppungen, sondern um eine schon seit Jahren bestehende Verbreitung dieser Infektion handelt.

SUMMARY

In order to investigate the prevalence of rotavirus infections in the cattle population of Bavaria, 1.000 sera obtained from calves and older cattle were tested for neutralizing antibodies against the bovine rotavirus.

985 (98,5%) of the examined animals had neutralizing antibodies against this virus.

153 sera were sampled from beef-calves with an age of 3 to 4 months at the municipal abbatoir in Munich during 1977, 150 (98,0%) of these calves had neutralizing antibodies to the bovine rotavirus.

Among older cattle (age groups I,II and III) derived from 90 farms located in 31 different districts of Bavaria and collected during the year 1968, 149 (99%) sera were positive and of sera obtained from the abbatoirs at Munich, Augsburg, Ansbach and Memmingen during 1977, 686 samples (98,4%) had neutralizing antibodies to bovine rotavirus.

The extremely high percentage of sera showing antibodies against the bovine rotavirus demonstrates the wide distribution of this virus in the Bavarian cattle population.

It can be concluded that these are not newly acquired infections, but rather that rotaviruses have been prevalent in this area for many years.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. ACRES, S.D., LAING, C.J.,
SAUNDERS J.R. and O.M.
RADOSTITS, 1975: Acute undifferentiated neonatal
diarrhea in beef calves I. Occurrence
and distribution of infectious agents.
Can. J. Comp. Med., 39, 116
2. ACRES, S.D. and O.M.
RADOSTITS, 1976: The efficacy of a modified live reo-
like virus vaccine and a E. coli
bacterin for prevention of acute
undifferentiated neonatal diarrhea
of beef calves.
Can. Vet. J. 17, 197
3. ACRES, S.D., SAUNDERS,
J.R. and O.M.
RADOSTITS, 1977: Acute undifferentiated neonatal
diarrhea of beef calves: The
prevalence of enterotoxogenic
E. coli, reo-like (rota) virus and
other enteropathogens in cow-calf
herds.
Can. Vet. J. 18, 113
4. ADAMS, W.R. and L.M.
KRAFT, 1963: Epizootic diarrhoea of infant mice:
Identification of the etiologic agent.
Science 141, 1
5. ADAMS, W.R. and L.M.
KRAFT, 1967: Electronmicroscopic study of the
intestinal epithelium of mice
infected with the agent of epizootic
diarrhea of infant mice (EDIM) virus.
Am. J. Path. 51, 39
6. ALBREY, M.B. and A.M.
MURPHY, 1976: Rotaviruses and acute gastroenteritis
of infants and children.
Med. J. Aust. 1, 82

7. ALBREY, M.B. and A.M. MURPHY, 1976: Rotavirus growth in bovine monolayers. Lancet 1, 753
8. BACHMANN, P.A., 1977: Neue virale Durchfallerkrankungen beim Kalb. Tierärztl. Umsch. 10, 524
9. BANATVALA, J.E., TOTTERDELL, B., CHRYSTIE, I.L. and G.N. WOOD, 1975: In vitro detection of human rotavirus. Lancet 2, 821
10. BANFIELD, W.G., KASNIC, G. and J.H. BLACKWELL, 1968: Further observations on the virus of epizootic diarrhea of infant mice. Virology 36, 411
11. BARNES, G., 1975: Duovirus in New Zealand. Lancet 1, 1192
12. BARNETT, B.B., SPENDLOVE, R.S., PETERSON, M.W., HSU, L.Y., LASALLE, V.A. and L.N. EGBERT, 1975: Immunofluorescent cell assay of neonatal calf diarrhea. Can. J. Comp. Med. 39, 462
13. BISHOP, R.F., DAVIDSON, G.P., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1973: Evidence for viral gastroenteritis. New Engl. J. Med. 289, 1096
14. BISHOP, R.F., DAVIDSON, G.P., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1973: Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. Lancet 2, 1281

15. BISHOP, R.F., DAVIDSON, G.P., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1974: Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1, 149
16. BISHOP, R.F., DAVIDSON, G.P., HOLMES, I.H., RUCK, B.J. and R.R.W. TOWNLEY, 1975: Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet* 1, 242
17. BLACKLOW, N.R., ECHEVERRIA, P. and D.H. SMITH, 1976: Serological studies with reovirus-like enteritis agent. *Inf. Immun.* 13, 1563
18. BLACKMER, P.E., 1976: A practitioner's experience with experimental reo - coronavirus calf diarrhea vaccine. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 71, 351
19. BONIN, O., 1973: Quantitativ-virologische Methodik. Thieme Verlag, Stuttgart
20. BRIDGER, J.C. and G.N. WOODE, 1975: Neonatal calf diarrhoea: identification of a reovirus-like (rotavirus) agent in faeces by immunofluorescence and immune electron microscopy. *Brit. Vet. J.* 131, 528
21. BRIDGER, J.C. and G.N. WOODE, 1976: Characterization of two particle types of calf rotavirus. *J. Gen. Virol.* 31, 245

22. BRIDGER, J.C., WOODE, G.N., Transmission of human rotaviruses
JONES, J.M., FLEWETT, T.H., to gnotobiotic piglets.
BRYDEN, A.S. and H. DAVIES, J. Med. Microbiol. 8, 565
1975:
23. BRUCE-WHITE, G.B., "Rotavirus" in gastroenteritis.
ASHTON, C.I., ROBERTS, Lancet 2, 726
C. and H.E. PARRY, 1974:
24. BRYDEN, A.S. and H.A. The laboratory diagnosis of
DAVIES, 1975: epizootic diarrhoea of infant mice.
J. Inst. Anim. Techn. 26, 63
25. BRYDEN, A.S., Rotavirus enteritis in the West
DAVIES, H.A. HADLEY, Midlands during 1974.
R.E., et al., 1975: Lancet 2, 241
26. BRYDEN, A.S., Diagnosis of rotavirus infection
DAVIES, H.A., by cell culture.
THOULESS, M.E. and J. Med. Microbiol. 10, 121
T.H. FLEWETT, 1977:
27. BRYDEN, A.S., Rotavirus in rabbits.
THOULESS, M.E. and Vet. Rec. 99, 323
T.H. FLEWETT, 1976:
28. BURGESS, G.W. and B.H. An orbi-like virus in the faeces
SIMPSON, 1976: of neonatal calves with diarrhoea.
New Zeal. Vet. J. 24, 35
29. CAMERON, D.J.S., New virus associated diarrhoea in
BISHOP, R.F., DAVIDSON, neonates.
G.P., TOWNLEY, R.R.W., Med. J. Aust. 1, 85
HOLMES, I.H. and B.J.
RUCK, 1976:

30. CANCELLOTTI, F.M., TURILLI, C., GENTILE, A. and G. GAGLIARDI, 1976: Reo-like virus responsible for diarrhoea in newborn calves. Atti Soc. Ital. Buiatr. 8, 179
31. CARTHEW, P., 1977: A method for the serological diagnosis of epizootic diarrhoea of infant mice. Vet. Rec. 101, 386
32. CHRYSTIE, I.L., TOTTERDELL, B., BAKER, M.J., SCOPES, J.W. and J.E. BANATVALA, 1975: Rotavirus infections in a maternity unit. Lancet 2, 79
33. CONKLIN, R.H., DuPONT, H.L., GOLDSCHMIDT, M.C. and J.T. RODRIGUEZ, 1975: Occurrence of "viral particles" in diarrhea: Houston, Texas and Guatemala. New Engl. J. Med. 292, 644
34. CONNER, G.H. and G.R. CARTER, 1975: Response of the bovine fetus to reo-virus. Vet. Med. Small Anim. Clin. 70, 1463
35. CRUICKSHANK, J.G., AXTON, J.H.M. and O.F. WEBSTER, 1974: Viruses in gastroenteritis. Lancet 1, 1353
36. CRUICKSHANK, J.G. and B. ZILBERG, 1976: Winterdiarrhoea and rotaviruses in Rhodesia. S. Afr. Med. J. 50, 1895
37. CRUICKSHANK, J.G., ZILBERG, B. and J.H.M. AXTON, 1975: Virus particles and gastroenteritis in black and white children in Rhodesia. S. Afr. Med. J. 49, 859

38. DAVIDSON, G.P., BISHOP, R.F., TOWNLEY, R.R.W., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1975: Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet* 1, 242
39. DIRKSEN, G. und P.A. BACHMANN, 1977: Zum Vorkommen von Rota- und Corona-virus als Ursache von Kälberdiarrhoe in der Bundesrepublik Deutschland. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 90, 475
40. ECHEVERRIA, P., BLACKLOW, N.R. and D.H. SMITH, 1975: Role of heat-labile toxigenic *Escherichia coli* and reovirus-like agent in diarrhea in Boston children. *Lancet* 2, 1113
41. ELS, H.J. and G. LECATSAS, 1972: Morphological studies on simian virus S.A. 11 and the "related" O agent. *J. Gen. Virol.* 17, 129
42. ENGLAND, J.J., FRYE, C.S. and E.A. ENRIGHT, 1976: Negative contrast electron microscopic diagnosis of viruses of neonatal calf diarrhea. *Corn. Vet.* 66, 172
43. FAUVEL, M., SPENCE, L., BABIUK, L.A., PETRO, R. and S. BLOCH, 1978: HA and HA-I studies with a strain of Nebraska calf diarrhea virus (bovine rotavirus). *Intervirology* 9, 95
44. FERNELIUS, A.L., RITCHIE, A.E., CLASSICK, L.G., NORMANN, J.O. and C.A. MEBUS, 1972: Cell culture adaptation and propagation of a reovirus-like agent in calf diarrhea from a field outbreak in Nebraska. *Arch. Ges. Virusf.* 37, 114

45. FLEWETT, T.H., BRYDEN, A.S. and H.A. DAVIES, 1973: Virus particles in gastroenteritis. Lancet 2, 1497
46. FLEWETT, T.H., BRYDEN, A.S. and H.A. DAVIES, 1975: Virus diarrhoea in foals and other animals. Vet. Rec. 96, 477
47. FLEWETT, T.H., BRYDEN, A.S., DAVIES, H.A. and C.A. MORRIS, 1975: Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. Lancet 1, 4
48. FLEWETT, T.H., BRYDEN, A.S., DAVIES, H.A., WOODE, G.N., BRIDGER, J.C. and J.M. DERRICK, 1974: Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. Lancet 2, 61
49. FLEWETT, T.H., DAVIES, H.A., BRYDEN, A.S. and M.J. ROBERTSON, 1974: Diagnostic electron microscopy of faeces:II. Acute gastroenteritis associated with reovirus-like particles. J. Clin. Path. 27, 608
50. GOMEZ-BARETTO, J., PALMER, E., HATCH, M., et al., 1975: Occurrence of "viral particles" in diarrhea: Atlanta, Georgia. New Engl. J. Med. 292, 1297
51. GOMEZ-BARRETTO, J., PALMER, E., NAHMIAS, A.J. and M.H. HATCH, 1976: Acute enteritis associated with reovirus-like agents. J. Am. Med. Ass. 235, 1857
52. HALL, G.A., BRIDGER, J.C., CHANDLER, R.L. and G.N. WOODE, 1976: Gnotobiotic piglets experimentally infected with neonatal calf diarrhoea reovirus-like agent (rotavirus). Vet. Path. 13, 197

53. HARA, M., MUKOYAMA, J.,
TSURUHARA, T., SAITO, Y.
and I. TAGAYA, 1976: Duovirus in school children with
gastroenteritis.
Lancet 1, 311
54. L'HARIDON, R. and R.
SCHERRER, 1976: Culture in vitro du Rotavirus
associé aux diarrhées néonatales
du veau.
Ann. Rech. Vétér. 7, 373
55. HOLMES, I.H., MATHAN, M.,
BHAT, P., ALBERT, M.J.,
SWAMINATHAN, S.P., MAIYA,
P.P., PEREIRA, S.M. and
S.J. BAKER, 1974: Orbiviruses and gastroenteritis.
Lancet 2, 658
56. HOLMES, I.H., RUCK, B.J.,
BISHOP, R.F. and G.P.
DAVIDSON, 1975: Infantile enteritis viruses:
morphogenesis and morphology.
J. Virol. 16, 937
57. KALICA, A.R., GARON, C.F.,
WYATT, R.G., MEBUS, C.A.,
van KIRK, D.H., CHANOCK,
R.M. and A.Z. KAPIKIAN,
1976: Differentiation of human and calf
reovirus-like agents associated
with diarrhoea using polyacryl amide
gel electrophoresis of RNA.
Virology 74, 86
58. KAPIKIAN, A.Z., 1974: Acute viral gastroenteritis.
Prev. Med. 3, 535
59. KAPIKIAN, A.Z., CLINE,
W.L., MEBUS, C.A., WYATT,
R.G., KALICA, A.R., JAMES,
H.D., Jr. van KIRK, D.,
CHANOCK, R.M. and H.W.
KIM, 1975: New complement-fixation test for the
human reovirus-like agent of
infantile gastroenteritis: Nebraska
calf diarrhoea virus used as antigen.
Lancet 1, 1056

60. KAPIKIAN, A.Z., KALICA, A.P., SHIH, J.W., CLINE, W.L., THORNHILL, T.S., WYATT, R.G., CHANOCK, R.M., KIM, H.W. and J.L. GERIN, 1976: Buoyant density in cesium chloride of the human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis by ultracentrifugation electron microscopy and complement fixation. *Virology* 70, 564
61. KAPIKIAN, A.Z., KIM, H.W., WYATT, R.G., CLINE, W.L., ARROBIO, J.O., BRANDT, C.D., RODRIGUEZ, W.J., SACK, D.A., CHANOCK, R.M. and R.H. PARROTT, 1976: Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with "winter" gastroenteritis in hospitalized infants and young children. *New Engl. J. Med.* 294, 965
62. KAPIKIAN, A.Z., KIM, H.W., WYATT, R.G., RODRIGUEZ, W.J., ROSS, S., CLINE, W.L., PARROTT, R.H. and R.M. CHANOCK, 1974: Reovirus-like agent in stools: association with infantile diarrhea and development of serologic tests. *Science* 185, 1049
63. KONNO, R., SUZUKI, H. and N. ISHIDA, 1975: Reovirus-like agent in Japanese infants with gastroenteritis. *Lancet* 1, 918
64. KRAFT, L.M., 1957 und 1958 zit. nach Wilsnack, R.E., Blackwell, J.H. und J.C. Parker, 1969
65. KUROGI, H., INABA, Y., TAKAHASHI, E., SATO, K., GOTO, Y. and T. OMORI, 1976: Cytopathic effect of Nebraska calf diarrhea virus (Lincoln strain) on secondary bovine kidney cell monolayer. *Nat. Inst. Amin. Hlth. Quart.* 16, 133

66. LECCE, J.G., KING, M.W. and R. MOCK, 1976: Reovirus-like agent associated with fatal diarrhoea in neonatal pigs.
Inf. Immun. 14, 816
67. DeLEEuw, P.W., 1976: Rotavirus infection in calves ("Rotavirus infecties bij kalveren").
Tijdschr. Diergeneesk. 101, 1298
68. DeLEEuw, P.W., NIEUWSTADT, A.P.K.M.I., van BALKEN, J.A.M. and D.J. van ELLENS, 1977: Rotavirus infections in calves II. Experimental infections with a Dutch Isolate.
Tijdschr. Diergeneesk. 102, 515
69. LIGHT, J.S. and H.L. HODES, 1943 and 1949: zit. nach MEBUS, C.A., WYATT, R.G., SHARPEE, R.L., SERENO, M.M., KALICA, A.R., KAPIKIAN, A.Z. and M.J. TWIEHAUS, 1976.
70. LOMBARDI, G.H., ROSETO, A.M., STAMBOULIAN, D. and J.G. BARRERA ORO, 1975: Virus of infantile gastroenteritis in Argentina.
Lancet 2, 1311
71. MALHERBE, H. and R. HARWIN, 1957: Seven viruses isolated from the vervet monkey.
Brit. J. Exp. Path. 38, 539
72. MALHERBE, H. and M. STRICKLAND-CHOLMLEY, 1967: Simian virus S.A. 11 and the "related" O-agent.
Arch. Ges. Virusf. 22, 235
73. MARTIN, M.L., PALMER, E.L. and P.J. MIDDLETON, 1975: Ultrastructure of infantile gastroenteritis virus.
Virology 68, 146

74. MATSUNO, S., INOUE, S. and R. KONO, 1977: Plaque assay of neonatal calf diarrhea-virus and the neutralizing antibody in human sera. J. Clin. Microbiol. 5, 1
75. MEBUS, C.A., 1972: Concepts of viral calf diarrhea. Norden News 47, 5
76. MEBUS, C.A., 1976: Calf diarrhea induced by a corona-virus and reovirus-like agent. Mod. Vet. Pract. 57, 693
77. MEBUS, C.A., KONO, M., UNDERDAHL, N.R. and M.J. TWIEHAUS, 1971: Cell culture propagation of neonatal calf diarrhea (scours) virus. Can. Vet. J. 12, 69
78. MEBUS, C.A. and L.E. NEWMANN, 1976: Scanning electron, light, and immunofluorescent microscopy of intestine of gnotobiotic calf infected with reovirus-like agent. Am. J. Vet. Res. 38, 553
79. MEBUS, C.A., STAIR, E.L., RHODES, M.B., UNDERDAHL, N.R. und M.J. TWIEHAUS, 1973: Calf diarrhea of viral etiology. Ann. Rech. Vétér. 4, 71
80. MEBUS, C.A., STAIR, E.L., UNDERDAHL, N.R. and M.J. TWIEHAUS, 1971: Pathology of neonatal calf diarrhea induced by a reo-like virus. Vet. Path. 8, 490
81. MEBUS, C.A., UNDERDAHL, N.R., RHODES, M.B. and M.J. TWIEHAUS, 1969: zit. nach WHITE, R.G., MEBUS, C.A. and J.M. TWIEHAUS, 1970.

82. MEBUS, C.A., WHITE, R.G.,
BASS, E.P. and M.J.
TWIEHAUS, 1973: Immunity to neonatal calf diarrhea
virus.
J. Am. Vet. Med. Ass. 163, 880
83. MEBUS, C.A., WYATT, R.G.
and A.Z. KAPIKIAN, 1977: Intestinal lesions induced in
gnotobiotic calves by the virus of
human infantile gastroenteritis.
Vet. Path. 14, 273
84. MEBUS, C.A., WYATT, R.G.,
SHARPEE, R.L., SERENO, M.M.,
KALICA, A.R., KAPIKIAN,
A.Z. and M.J. TWIEHAUS,
1976: Diarrhea in gnotobiotic calves
caused by the reovirus-like agent
of human infantile gastroenteritis.
Inf. Immun. 14, 471
85. MEYLING, A., 1974: Reo-like neonatal calf diarrhoea
(NCD) virus demonstrated in Denmark.
Acta Vet. Scand. 15, 457
86. MIDDLETON, P.J., PETRIC,
M. and M.T. SZYMANSKI,
1975: Propagation of infantile gastro-
enteritis virus (orbi-group) in
conventional and germ free piglets.
Inf. Immun. 12, 1276
87. MIDDLETON, P.J., SZYMANSKI,
M.T., ABBOTT, G.D.,
BORTOLUSSI, R. and
J.R. HAMILTON, 1974: Orbivirus acute gastroenteritis of
infancy.
Lancet 1, 1241
88. MOHAMMED, K.A. and J.R.
SAUNDERS, 1977: Propagation of the rotavirus of
neonatal calf diarrhea in fetal
intestinal cell cultures.
Can. J. Comp. Med. 41, 226.

89. MORIN, M., LAMOTHE, P.,
GAGNON, A. and R. MALO,
1974: A case of viral neonatal calf
diarrhea in a Quebec dairy herd.
Can.J. Comp. Med. 38, 236
90. MORIN, M., LARIVIÈRE,
S. and R. LALLIER, 1976: Pathological and microbiological
observations made on spontaneous
cases of acute neonatal calf
diarrhea.
Can. J. Comp. Med. 40, 228
91. MUCH, D.H. and I. ZAJAC,
1972: Purification and characterization
of epizootic diarrhea of infant mice.
Inf. Immun. 6, 1019
92. MURPHY, A.M., ALBREY,
M.B. and P.J. HAY, 1975: Rotavirus infections in neonates.
Lancet 2, 452
93. NEWMAN, J.F.E., BROWN,
F., BRIDGER, J.C. and
G.N. Woode, 1975: Characterization of a rotavirus
(isolated from calves).
Nature 258, 631
94. NIEMEYER, H., 1976: Untersuchungen über das Vorkommen von
Antikörpern gegenüber bovinem
Respiratory Syncytial-Virus bei
Rindern in Bayern.
Vet. Med. Diss. München
95. McNULTY, M.S., ALLAN,
G.M., CURRAN, W.L. and
J.B. McFERRAN, 1976: Comparison of methods for diagnosis
of rotavirus infection of calves.
Vet. Rec. 98, 463
96. McNULTY, M.S., ALLAN,
G.M. and J.B. McFERRAN,
1976: Isolation of a cytopathic calf rota-
virus.
Res. Vet. Sci. 21, 114

97. McNULTY, M.S., ALLAN, G.M., PEARSON, G.R., McFERRAN, J.B., CURRAN, W.L. and R.M. McCracken, 1976: Reovirus-like agent (rotavirus) from lambs. Inf. Immun. 14, 1332
98. McNULTY, M.S., CURRAN, W.L. and J.B. McFERRAN, 1975: Virus-like particles in the calves faeces. Lancet 2, 78
99. McNULTY, M.S., CURRAN, W.L. and J.B. McFERRAN, 1976: The morphogenesis of a cytopathic bovine rotavirus in madin-darby bovine kidney cells. J. Gen. Virol. 33, 503
100. McNULTY, M.S., McFERRAN, J.B., BRYSON, D.G., LOGAN, E.F. and W.L. CURRAN, 1976: Studies on rotavirus infection and diarrhoea in young calves. Vet. Rec. 99, 229
101. McNULTY, M.S., PEARSON, G.R., McFERRAN, J.B., COLLINS, D.S. and G.M. ALLAN, 1976: A reovirus-like agent (rotavirus) associated with diarrhoea in neonatal pigs. Vet. Microbiol. 1, 55
102. ØRSTAVIK, I., FIGENSCHAU, K.J. and J.C. ULSTRUP, 1974: Rotavirus in stored specimens of faecal extracts. Lancet 2, 1083
103. PETERSON, M.W., SPENDLOVE, R.S. and R.A. SMART, 1976: Detection of neonatal calf diarrhea virus, infant reovirus-like diarrhea virus, and a coronavirus using the fluorescent virus precipitin test. J. Clin. Microbiol. 3, 376

104. PORTNOY, B.L., CONKLIN, R.H., MENN, M., OLARTE, J. and H.L. DuPONT, 1977: Reliable identification of reovirus-like agent in diarrheal stools. J. Lab. Clin. Med. 89, 560
105. REED, D.E., DALEY, C.A. and H.J. SHAVE, 1976: Reovirus-like agent associated with neonatal diarrhea in Pronghorn antelope. J. Wildl. Dis. 12, 488
106. RODGER, S.M., CRAVEN, J.A. and I. WILLIAMS, 1975: Demonstration of reovirus-like particles in intestinal contents of piglets with diarrhoea. Austr. Vet. J. 51, 536
107. RODGER, S.M., SCHNAGL, R.D. and I.H. HOLMES, 1975: Biochemical and biophysical characteristics of diarrhea viruses of human and calf origin. J. Virol. 16, 1229
108. SCHERRER, R., COHEN, J., L'HARIDON, R., FEYNEROL, C. and J.C. FAYET, 1976: Reovirus-like agent (rotavirus) associated with neonatal calf gastroenteritis in France. Ann. Rech. Vétér. 7, 25
109. SCHOUB, B.D. KOORNHOF, H.J., LECATSAS, G., PROZESKY, O.W., FREIMAN, I., HARTMAN, E. and H. KASSEL, 1975: Viruses in acute summer gastroenteritis in black infants. Lancet 1, 1093
110. SCHOUB, B.D., LECATSAS, G. and O.W. PROZESKY, 1977: Antigenic relationship between human and simian rotaviruses. J. Med. Microbiol. 10, 1

111. SEXTON, M., DAVIDSON, G.P., BISHOP, R.F., TOWNLEY, R.R.W., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1974: Viruses in gastroenteritis. *Lancet* 2, 355
112. SNODGRASS, D.R., HERRING, J.A. and E.W. GRAY, 1976: Experimental rotavirus infection in lambs. *J. Comp. Path.* 86, 637
113. SNODGRASS, D.R., HERRING, J.A., LINKLATER, K.A. and D.A. DYSON, 1977: A survey of rotaviruses in sheep in Scotland. *Vet. Rec.* 100, 341
114. SNODGRASS, D.R., MADELEY, C.R., WELLS, P.W. and K.W. ANGUS, 1977: Human rotavirus in lambs: infection and passive protection. *Inf. Immun.* 16, 268
115. SNODGRASS, D.R., SMITH, W., GRAY, E.W. and J.A. HERRING, 1976: A rotavirus in lambs with diarrhoea. *Res. Vet. Sci.* 20, 113
116. SNODGRASS, D.R. and P.W. WELLS, 1976: Rotavirus infection in lambs: studies on passive protection. *Arch. Virol.* 52, 201
117. STAIR, E.L., MEBUS, C.A., TWIEHAUS, M.J. and N.R. UNDERDAHL, 1973: Neonatal calf diarrhea: Electron microscopy of intestines infected with a reovirus-like agent. *Vet. Path.* 10, 155
118. STÜVESAND, P., BEHRENS, F., MAYER, M. und G. MAASS, 1977: Sero-epidemiologische Untersuchung über die Verbreitung von Infektionen des Menschen mit Rotaviren. *Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. A* 238, 16

119. SUZUKI, H. and T. KONNO, 1975: Reovirus-like particles in jejunal mucosa of a Japanese infant with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Tohoku J. Exp. Med.* 115, 199
120. TAKAHASHI, E., INABA, Y., KUROGI, H., SATO, K., SATODA, K. and T. OMORI, 1977: Complement fixation test of Nebraska calf diarrhea virus with calf serum. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.* 17, 33
121. TAN, G.S., TOWNLEY, R.R.W., DAVIDSON, G.P., BISHOP, R.F., HOLMES, I.H. and B.J. RUCK, 1974: Virus in fecal extracts from children with gastroenteritis. *Lancet* 1, 1109
122. THORNTON, A. and A.J. ZUCKERMAN, 1975: The virus of acute diarrhea. *Nature* 254, 557
123. THOULESS, M.E., BRYDEN, A.S., FLEWETT, T.H., WOODE, G.N., BRIDGER, J.C., SNODGRASS, D.R. and J.A. HERRING, 1977: Serological relationships between rotaviruses from different species as studies by complement fixation and neutralization. *Arch. Virol.* 53, 287
124. TODD, D. and M.S. McNULTY, 1976: Characterization of pig rotavirus. *J. Gen. Virol.* 33, 147
125. TODD, D. and M.S. McNULTY, 1977: Biochemical studies on a reovirus-like agent (rotavirus) from lambs. *J. Virol.* 21, 1215
126. TORRES-MEDINA, A., WYATT, R.G., MEBUS, C.A., UNDERDAHL, N.R. and A.Z. KAPIKIAN, 1976: Diarrhea in gnotobiotic piglets caused by the reovirus-like agent of human infantile gastroenteritis. *J. Inf. Dis.* 133, 22

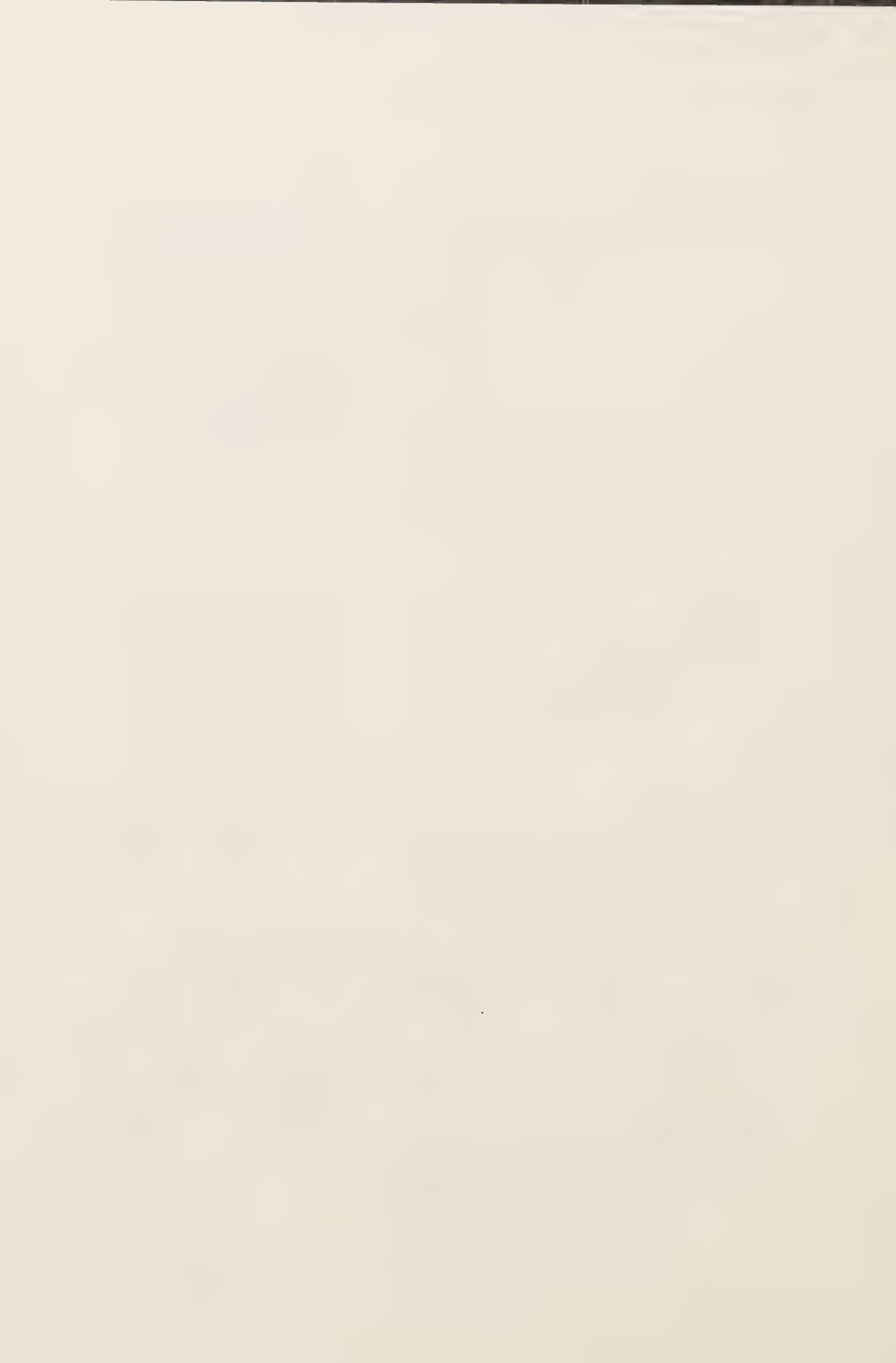
127. TUFVESSON, B. and T. JOHNSON, 1976: Immunelctro-osmophoresis for detection of reo-like virus: methodology and comparison with electron microscopy. Acta Path. Microbiol. Scand. 84, 225
128. TUFVESSON, B. and T. JOHNSON, 1976: Occurrence of reo-like viruses in young children with acute gastroenteritis. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B 84, 22
129. TURNER, A.J. CAPLE, I.W., CRAVEN, J.A. and C. REINGANUM, 1973: Demonstration of virus particles in intestinal contents of calves with diarrhoea. Austr. Vet. J. 49, 544
130. TZIPORI, S., CAPLE, I.W. and R. BUTLER, 1976: Isolation of a rotavirus from deer. Vet. Rec. 99, 398
131. WELCH, A.B., 1971: Purification, morphology and partial characterization of reovirus-like agent associated with neonatal calf diarrhoea. Can. J. Comp. Med. 35, 195
132. WELCH, A.B. and T.L. THOMPSON, 1973: Physicochemical characterization of neonatal calf diarrhea virus. Can. J. Comp. Med. 37, 295
133. WELCH, A.B. and M.J. TWIEHAUS, 1973: Cell culture studies of a neonatal calf diarrhea virus. Can. J. Comp. Med. 37, 287
134. WHITE, R.G., MEBUS, C.A. and J.M. TWIEHAUS, 1970: Incidence of herds infected with a neonatal calf diarrhea virus (NCDV). Vet. Med. Small Anim. Clin. 65, 487

135. WILSNACK, R.E., BLACKWELL, J.H. and J.C. PARKER, 1969: Identification of an agent of epizootic diarrhea of infant mice by immunofluorescent and complement fixation tests.
Am. J. Vet. Res. 30, 1195
136. WOODE, G.N. and J.C. BRIDGER, 1974: Causes of piglet enteritis.
Vet. Rec. 95, 71
137. WOODE, G.N. and J.C. BRIDGER, 1975: Viral enteritis of calves.
Vet. Rec. 96, 85
138. WOODE, G.N., BRIDGER, J.C., HALL, G. and M.J. DENNIS, 1974: The isolation of a reovirus-like agent associated with diarrhoea in colostrum-deprived calves in Great Britain.
Res. Vet. Sci. 16, 102
139. WOODE, G.N., BRIDGER, J.C., HALL, G.A., JONES, J.M. and G. JACKSON, 1976: The isolation of reovirus-like agents (rota-viruses) from acute gastroenteritis of piglets.
J. Med. Microbiol. 9, 203
140. WOODE, G.N., BRIDGER, J.C., JONES, J.M., FLEWETT, T.H., BRYDEN, A.S., DAVIES, H.A. and G.B.B. WHITE, 1976: Morphological and antigenic relationships between viruses (rotaviruses) from acute gastroenteritis of children, calves, piglets, mice and foals.
Inf. Immun. 14, 804
141. WOODE, G.N., JONES, J. and J. BRIDGER, 1975: Level of colostral antibodies against neonatal calf diarrhoea virus.
Vet. Rec. 97, 148

142. WYATT, R.G., GILL, V.W., SERENO, M.M., KALICA, A.R., van KIRK, D.H., CHANOCK, R.M. and A.Z. KAPIKIAN, 1976: Probable in-vitro cultivation of human reovirus-like agent of infantile diarrhoea. *Lancet* 1, 98
143. WYATT, R.G., KAPIKIAN, A.Z., THORNHILL, T.S., SERENO, M.M., KIM, H.H. and R.M. CHANOCK, 1974: In vitro cultivation in human fetal intestinal organ culture of a reo-virus-like agent associated with nonbacterial gastroenteritis in infants and children. *J. Inf. Dis.* 130, 523
144. WYATT, R.G., SLY, D.L., LONDON, W.T., PALMER, A.E., KALICA, A.R., Van KIRK, D.H., CHANOCK, R.M. and A.Z. KAPIKIAN, 1976: Induction of diarrhea in colostrum-deprived newborn rhesus monkeys with the human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis. *Arch. Virol.* 50, 17
145. ZISSIS, G. and D. DeKEGEL, 1975: Presence of reovirus-like particles in liquid stools. *Acta Gastro.-Ent. Belg.* 38, 242
146. ZISSIS, G., LAMBERT, J.P., FONTEYNE, J. and D. DeKEGEL, 1976: Child-mother transmission of rotavirus? *Lancet* 1, 96
147. ZYGRAICH, N., GEORGES, A.M. and E. VASCOBOINIC, 1975: "Aetiology of diarrhoea in newborn calves. Results of a serological study relating to reo-like and corona viruses in the Belgian cattle population." *Ann. Méd. Vétér.* 119, 105

Nachtrag zum Literaturverzeichnis

- STUKER G. und U. KRECH, 1978: Rota-Viren als Erreger von Kälber-
durchfällen:
Prävalenz komplementbindender Anti-
körper bei Schlachtkälbern.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 120, 157



Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. A. Mayr danke
ich für die bereitwillige Überlassung
des Themas und die freundliche Aufnahme
am Institut.

Herrn Dr. G. Wизigmann gilt mein besonderer
Dank für die zahlreichen Literaturhinweise
und die großzügige Unterstützung beim
Zustandekommen dieser Arbeit.

Für die unermüdliche Hilfe im Labor bedanke
ich mich bei Frau B. Haas.

LEBENS LAUF

Geboren: am 27. August 1948 in München-Pasing

Vater: Josef Brunner

Mutter: Anna Brunner, geb. Nahrhaft

Volksschule: von 1954 bis 1960 Olching,
Kreis Fürstenfeldbruck

Realschule: von 1960 bis 1961 in München, Hohenzollernstraße
von 1961 bis 1962 in München, Deroysstraße
von 1962 bis 1964 in München, Schulstraße

Übergangsklasse: von 1964 bis 1965 an der Hermann-Frieb-
Mittelschule in München, Hohenzollernstraße

Gymnasium: von 1965 bis 1969 am Ruprecht-Gymnasium
in München, Albrecht-Straße

Abitur: 28. Juni 1969

Wehrdienst: vom 1. Juli 1969 bis 31. Dezember 1970

Studium: von 1970 bis 1976 an der Universität München,
Tiermedizin

Tierärztliche
Prüfung: 25. November 1976

Bestallung: 28. Dezember 1976



